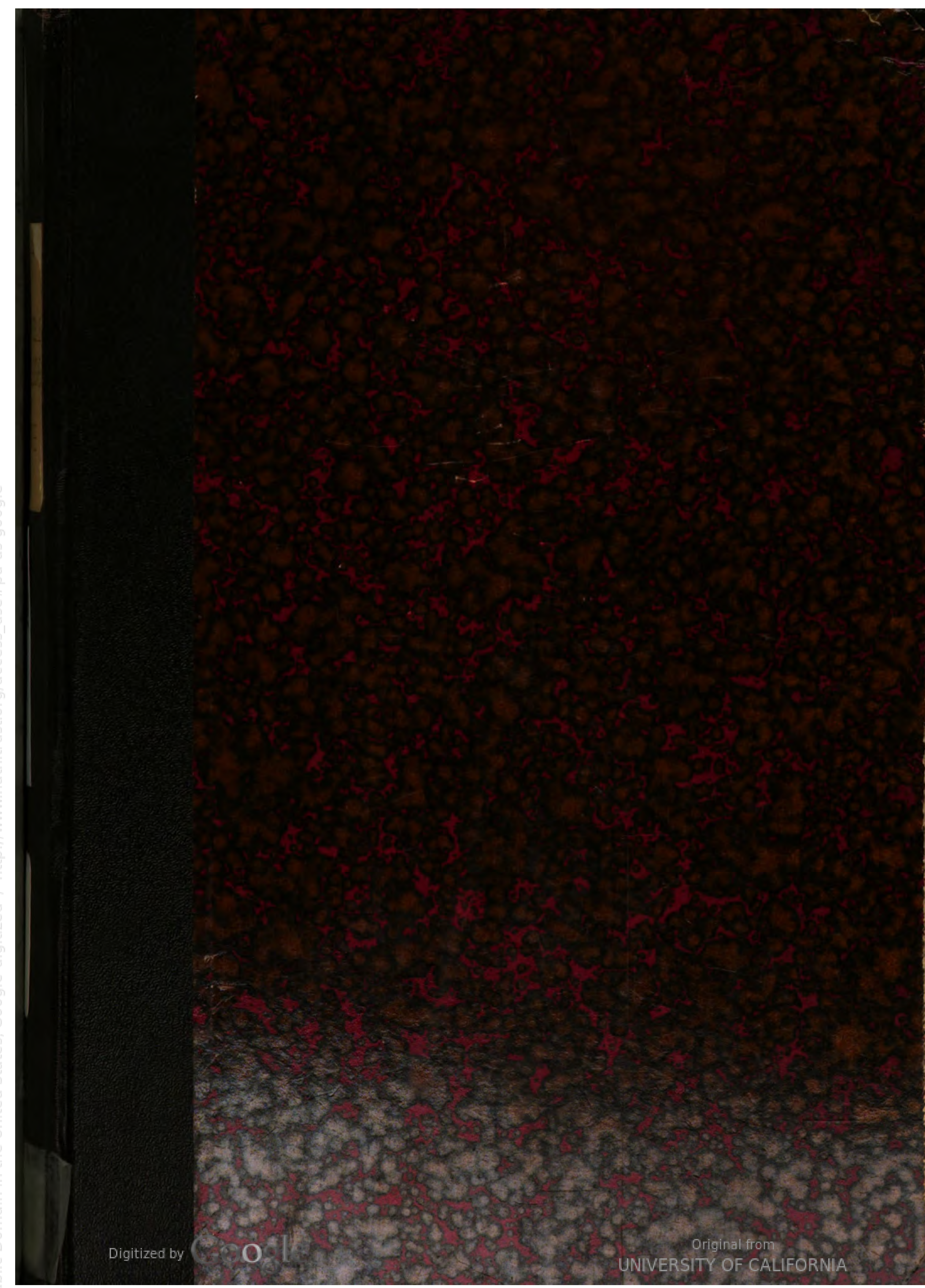
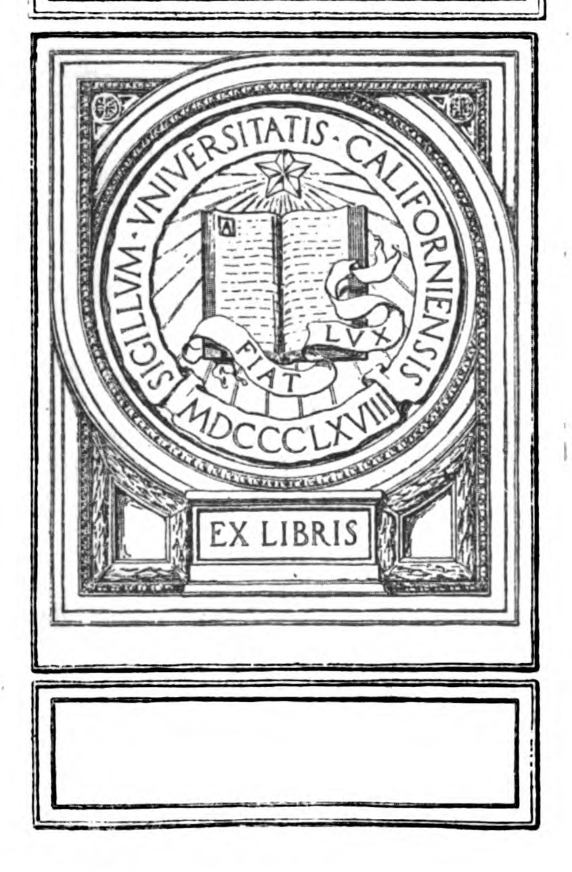



MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS



ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (CÖLN),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

VIERZEHNTER BAND.
MIT 31 TAFELN, 12 ABBILDUNGEN UND 17 CURVEN IM TEXT.

BERLIN 1913.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.

Inhalt.





I.

Aus der medicinischen Universitätsklinik zu Kiel
(Prof. Dr. H. Lüthje).

Untersuchungen zur Organfunction des Bindegewebes.

II. Mittheilung:

Das Quellungsvermögen des Bindegewebes in der Mannigfaltigkeit seiner Erscheinungen.

Von

Priv.-Doc. Dr. **H. Schade,***)
Vorsteher der physico-chemischen Abtheilung der Klinik.

(Hierzu Tafeln I—IV.)

Nachdem in der I. Mittheilung der Versuch gemacht ist, die Zustandsart der colloiden Bindegewebsmasse auf dem Wege der Elasticitätsprüfung im physiologischen Normalzustand und bei pathologischen Aenderungen messend zu verfolgen, möge diese Arbeit dem gleichen Problem der colloidchemischen Function des Bindegewebes von einer anderen Seite her näher treten. Es stand zu erwarten, dass Aenderungen der intercellulären Colloidmasse des Bindegewebes, welche einem Nachweis durch die physikalische Methode der Elasticitätsmessung zugängig waren, auch bei der Anwendung specifisch-colloidchemischer Methoden aufgefunden würden.

Durch neuere Untersuchungen, namentlich durch die schönen Arbeiten von W. Engel[1]), V. Wahlgren[2]) und J. H. Padtberg[3]) ist bekannt, dass die Haut, i. e. in strengerem Sinne das Hautbindegewebe für die Ausgleichungen im Wasser- und Kochsalzhaushalt eine sehr wichtige Rolle spielt. So wurde z. B. beim experimentellen Chlorhunger des Hundes gefunden, dass der grösste Theil (60—90 pCt.) des Gesammtchlorverlustes des Körpers von der Haut getragen wurde, obwohl die Masse der Haut von der des Körpers nur ca. 16 pCt. betrug. Und umgekehrt wächst auch bei reichlicher Kochsalzzufuhr der procentische Chlorgehalt am stärksten in der Haut, derart, dass bei intravenöser Kochsalzinfusion 28—77 pCt. des überhaupt im Körper verbleibenden Chlors in der Haut des Thieres gespeichert gefunden wurde (Padtberg). Mit der Salzregulirung steht die Wasserregulirung in enger Verbindung.

*) Zum Theil nach Versuchen, die in Gemeinschaft mit Herrn cand. med. P. Mordhorst angestellt wurden.

1) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1904. Bd. 51. S. 346.

2) Ebenda. 1909. Bd. 61. S. 97.

3) Ebenda. 1910. Bd. 63. S. 60.



Die Thierversuche W. Engel's (gleichfalls an Hunden angestellt) zeigten, dass bei der intravenösen Infusion einer 0,6—0,9 proc. Kochsalzlösung 85 pCt. von der Menge des bei den Organanalysen wieder aufgefundenen Einlaufswassers in den Muskeln und im Hautgewebe abgelagert war, dass somit für die Wasseraufnahme quantitativ eigentlich nur Musculatur und Haut in Betracht zu ziehen sind. Dabei war im Verhältniss zur Masse des Organs die Wasseraufnahme in der Haut und im Muskel von gleicher Höhe (3,87 und 3,86 pCt., l. c. S. 357); nur die sehr beträchtliche Differenz im absoluten Gewicht dieser beiden Organe verschiebt hier die Grösse der Gesammtleistung für den Wasserausgleich des Körpers sehr zu Gunsten des Muskels und lässt die procentualisch gleich intensive Betheiligung des Hautbindegewebes in den tabellarischen Aufstellungen der W. Engel'schen Arbeiten zurücktreten. Es ist sicher, dass diese zahlenmässigen Ergebnisse nicht ihrer Grössenordnung nach auf die Verhältnisse des Menschen übertragbar sind. Ihre Bedeutung wird dadurch indess nicht geschmälert. Vielmehr scheint es aus den klinischen Erfahrungen für die menschliche Haut wahrscheinlich, dass ihr eher eine noch erheblichere Betheiligung beim Ausgleich im Wasserhaushalt des Körper zukommt, als wie sie in den Versuchen beim Hunde gefunden wurde.

Ueber den Mechanismus dieser Ausgleichsvorgänge im Wasser- und Salzhaushalt, speciell die dabei wirksamen Kräfte innerhalb des Gewebes selber ist nichts Näheres bekannt. Da diese ausgleichenden Vorgänge der Stoffaufnahme und Stoffabgabe im Bindegewebe als einem ausgesprochen colloiden Substrat erfolgen, schien es uns nothwendig, die colloidchemischen Besonderheiten der Gallerten bei Wasser- und Salzaustausch in Rücksicht zu ziehen. Die Aufnahme von Wasser oder Salzlösung von seiten einer Gallerte ist kein passiver Vorgang, keine einfache Durchtränkung. Eine Gallerte hat vielmehr die Fähigkeit, bei gegebenen Bedingungen das Wasser oder die Salzlösung der Umgebung mit grosser Kraft und zum Theil auswählend in sich aufzusaugen, d. h. in specifischer Art zu „quellen". Quellungskräfte können bekanntlich sogar bis zu Tausenden Atmosphären betragen. Für die Menge der aufzunehmenden Flüssigkeit sind vor allem zwei Factoren bestimmend. In erster Linie ist es die Art der Gallerte; die Unterschiede der Colloide im Quellungsverhalten sind sehr mannigfaltig, oft ganz specifischer Natur. Zu zweit aber ist die Flüssigkeitsaufnahme bei der Quellung abhängig von der Art und Concentration der umspülenden Lösung: die eine Lösung bringt enorme Quellung hervor, eine andere lässt fast unbeeinflusst, und in einer dritten giebt sogar dieselbe Gallerte noch Flüssigkeit aus ihrer eigenen Masse ab, sie schrumpft. Diese Verschiedenartigkeit entspringt nicht etwa osmotischen Ursachen, es treten vielmehr bei den Quellungsvorgängen specifische Eigenthümlichkeiten zu Tage, wie sie namentlich von Fr. Hofmeister, W. Pauli und anderen eingehend untersucht und in ihren allgemeineren Erscheinungsregeln festgelegt wurden. Aber nicht allein die Menge der bei der Quellung aufzunehmenden Flüssigkeit ist je nach den näheren Bedingungen des Colloids und der Lösung von Fall zu Fall verschieden, sondern auch



der Concentrationsgrad der Lösung kann bei der Aufnahme in die colloide Masse zum Theil sehr beträchtliche Aenderungen erfahren. Das anscheinend so einfache System einer Gallerte in einer umspülenden Flüssigkeit enthält somit bereits einen solchen Reichthum wichtiger Erscheinungen, dass es nothwendig ist, auch am intercellulären Colloid des Bindegewebes zunächst diese avitalen Wechselwirkungen zu studiren, um eine Grundlage zu gewinnen, die vital vorhandenen „Ausgleichsvorgänge“ zu verstehen.

Colloidchemisches Verhalten des Hautbindegewebes in toto.

A. Verhalten in Salzlösungen.

Gegenüber den Vorgängen der Diffusion und Osmose ist der Quellungsvorgang im Allgemeinen dadurch charakterisirt, dass sich die Wirkung der einzelnen Neutralsalzlösungen beim Vergleich miteinander in einer Weise abstuft, die einer Scalenreihe der Salze von ganz bestimmter Anordnung entspricht. Da bei der Quellungsbeeinflussung von Colloiden in verdünnten Salzlösungen fast lediglich Ionenwirkungen vorliegen, so tritt die Gesetzmässigkeit der Salzeinflüsse am deutlichsten zu Tage, wenn man nach bekannter Methodik die Ionenwirkungen direct zur Vergleichug benutzt. Man erhält so als für die Quellungsbeeinflussung charakteristisch eine Anordnung der Anionen zu der bekannten Hofmeister'schen Reihe:

Jodid—Nitrat—Bromid—Chlorid—Sulphat—Tartrat—Phosphat.

Ebenfalls die Kationen ordnen sich zu einer Reihe ein; doch ist bei ihnen, abgesehen von der Werthigkeit, der Einfluss auf die Quellungserscheinungen zumeist geringer und weniger verschieden.

Es lag daher nahe, auch die Masse des Bindegewebes in entsprechender Weise als quellendes Colloid zu prüfen und dabei die in den verschiedenen Salzlösungen eintretende Quellung vergleichend nebeneinanderzustellen.

Die Technik der Versuche ist ziemlich einfach. Die Grösse der Quellung lässt sich hinreichend genau durch eine fortlaufende Wägung der zu untersuchenden Gewebsstücke bestimmen, nachdem das ihnen von den Lösungen her anhaftende Wasser durch sorgfältiges und stets gleichmässiges Abtupfen mit Filtrierpapier entfernt ist. Doch sind einige Besonderheiten zu beachten, um eine genügende Gleichmässigkeit der Resultate zu sichern. Vor allem erfordern die Vergleichsserien die Herstellung vieler möglichst gleichartiger Stücke vom Bindegewebe. Zur Entnahme hat sich mir am besten die Haut mit dem ihr untergelagerten derben Bindegewebspolster bewährt. Doch sind auch am Bindegewebe anderen Ortes (s. u.) gute Resultate erhältlich. Von der Haut habe ich besonders Streifen vom Oberschenkel, Partieen vom Sternum oder sonst von der thoracalen Brust- und Rückenhaut, auch die rasirte Kopfhaut und schliesslich als beste, gleichmässigste Fläche die Haut von der Platte der Schienbeine benutzt. Aber selbst bei gleichmässiger Haut ist oft die Herstellung zahlreicher wirklich guter Vergleichsstücke mit Messer und Scheere nicht leicht. Ich habe daher dem Ausstanzen mit einem scharfen Locheisen (21 mm Lichtungsdurchmesser) aus der exstirpirten, auf hölzerner Unterlage gleichmässig



gespannt ausgebreiteten Haut den Vorzug gegeben und in bequemer Weise recht gute Stücke erhalten können. Ferner ist bei allen Manipulationen mit dem Bindegewebe jede vermeidbare Auspressung von Gewebsflüssigkeit, sowie jedes Austrocknen an der Luft zu unterlassen. Zwar habe ich möglichste Sterilität innegehalten, doch ist eine desinficirende Behandlung der Haut mit Seife oder sonstigen Mitteln aus naheliegenden Gründen meist unterblieben[1]). Die zum Versuch fertigen Hautscheiben vom ungefähren Durchmesser des benutzten Locheisens wurden sodann in die sterilen Salzlösungen hineingebracht und bis zur Wägungscontrole bei niedriger Zimmertemperatur 24 Stunden oder ein Vielfaches dieser Zeit dem Einfluss der Lösung überlassen. Diese Maassnahmen, ganz besonders die Sorgfalt in der Herstellung der gleichen Stücke, sind für alle hier mitzutheilenden Quellungsversuche dieselben; eine Wiederholung der Angaben wird daher unterbleiben.

Die benutzten Salzlösungen waren stets $^1/_5$ molar[2]). Zur Prüfung der Anionenwirkung habe ich NaJ, NaBr, NaCl, $NaNO_3$, Na_2SO_4, Na_2CO_3, Na_2HPO_4 und Natriumtartrat verwendet, für die Kationenwirkung die Chloride von Li, Na, Ka, NH_4, Ca, Ba, Mg.

Mit Absicht habe ich fast ausschliesslich das Bindegewebe des Menschen zur Untersuchung gewählt. Denn etwaige Ergebnisse am Thiergewebe dürften kaum etwas Bindendes für die Pathologie des Menschen bedeuten. Zunächst habe ich das Bindegewebe von an Krankheit Verstorbenen, wie es mir im königlichen pathologischen Institut dank der gütigen Erlaubniss des Herrn Geheimrath Dr. Heller zur Verfügung stand, zur Untersuchung benutzt. Dabei wurde besonders auf die Entnahme des Gewebes von möglichst frischen Leichen geachtet; sie konnte in den hier mitzutheilenden Fällen im Durchschnitt ca. 6 Stunden nach dem Tode erfolgen.

In Serienversuchen wurden die nach obiger Methode erhaltenen Hautbindegewebsscheiben in die verschiedenen genannten Salzlösungen gebracht und sodann auf eintretende Quellung durch Wägung gemessen.

In welcher Art die Quellung der Gewebstücke bei den einzelnen Salzlösungen und bei den einzelnen untersuchten Fällen verschieden ausfiel, mögen die Tabellen 1—4 und die graphischen Darstellungen 1—8 zeigen.

1) Es ist bekannt, dass oft schon Zusätze minimaler Art die Quellungsvorgänge stark beeinflussen; daher war jede weitere Complicirung der Versuche dringend zu vermeiden. Auch zeigt der Ausfall der Versuche, dass die Bedeutung der bakteriellen Zersetzung keine sehr grosse sein kann. Denn die Reproducirbarkeit der Resultate ist im Allgemeinen eine gute. Auch tritt beim Gewebe vom Gesunden (s. u.) eine befriedigende Gleichförmigkeit ein. Zudem habe ich gelegentlich Controlen unter Toluolzusatz durchgeführt und in allem Wesentlichen Uebereinstimmung erhalten. Es ist selbstverständlich, dass Versuche, welche die ersten erkennbaren Spuren einer bakteriellen Zersetzung aufweisen, verworfen wurden.

2) Die verschiedene Werthigkeit der Kationen ist sonach vorerst nicht in Rücksicht gezogen worden.



Tabelle I.

Fall I. **Haut von Schienbeinen einer an Eklampsie verstorbenen Frau.**

	Gewicht in Gramm				Gewichtszunahme in Procent		
	anfangs	24 Std.	48 Std.	72 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.
NaJ	0,78	0,97	0,98	1,03	24	26	32
$NaNO_3$ . . .	0,73	0,92	0,95	1,01	25	30	38
NaBr	0,71	0,85	0,87	0,88	20	23	24
NaCl	0,83	0,95	1,00	1,05	14	20	27
Na_2SO_4 . . .	0,60	0,77	0,82	0,84	28	37	40
$Na_2C_4O_6H_4$.	0,77	0,92	0,95	0,98	19	23	27
Na_2CO_3 . . .	0,71	0,87	0,94	0,98	22	32	38
NaCl	0,83	0,95	1,00	1,05	14	20	27
KCl	0,75	0,93	1,00	1,05	24	33	40
NH_4Cl . . .	0,82	0,99	1,07	1,10	21	30	34
$CaCl_2$	0,75	0,95	1,03	1,04	27	37	39
$BaCl_2$	0,72	0,87	0,92	0,92	21	28	28
$MgCl_2$	0,77	0,96	1,03	1,05	25	34	36
Aqu. dest. .	0,60	0,69	0,72	0,70	15	20	17
$^1/_{50}$ n/Milchsäure . . .	0,52	1,09	1,12	1,15	110	115	121

Tabelle 2.

Fall II. **Haut vom Thorax eines an acuter Enteritis verstorbenen Säuglings.**

	Gewicht in Gramm					Gewichtszunahme in Procent			
	anfangs	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.
				Zusatz von Milchsäure bis $^1/_{50}$ n					
NaJ	0,81	1,16	1,30	1,21*)	1,20*)	43	60	49	48
$NaNO_3$. . . .	0,63	0,84	0,93	0,97	1,05	33	48	54	67
NaBr	0,66	0,90	1,05	1,12	1,23	36	39	70	86
NaCl.	0,90	1,13	1,25	1,38	1,52	26	39	53	69
Na_3SO_4 . . .	0,72	0,93	1,01	1,02	1,09	29	40	42	51
$Na_2C_4O_6H_4$.	0,70	0,90	1,00	1,01	1,04	29	43	44	49
Na_2HPO_4 . .	0,77	0,95	1,04	1,13	1,15	23	35	47	49
Na_2CO_3 . . .	0,80	1,15	1,28	1,37	1,43	44	60	71	79
LiCl	0,93	1,13	1,23	1,50	1,66	21	32	61	78
NaCl	0.92	1,17	1,26	1,40	1,57	27	37	52	71
KCl	1,02	1,33	1,51	1,61	1,75	30	48	58	71
NH_4Cl	0,68	0,89	1,04	1,21	1,42	31	53	78	109
$CaCl_2$	0,75	1,12	1,30	1,27	1,26	49	73	69	68
$BaCl_2$	0,97	1,22	1,37	1,43	1,58	26	41	47	63
$MgCl_2$	0,77	1,03	1,16	1,18	1,27	34	51	53	65
Nur Säure ($^1/_{50}$n)	0,91	—	—	2,02	2,41	—	—	122	165

*) Neben Jodkaliwirkung auch Jodwirkung, da Lösung deutlich gelbliche Farbe zeigt.



Tabelle 3.

Fall III. **Haut von Schienbeinen eines an Magenulcus und Peritonitis verstorbenen Mannes.**

	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procenten	
	anfangs	24 Std	72 Std.	24 Std.	72 Std.
NaJ	1,37	1,76	2,02	29	47
$NaNO_3$ . .	1,43	1,72	2,05	20	43
NaBr . . .	1,40	1,89	2,37	35	69
NaCl . . .	1.18	1,52	1,63	29	38
Na_2SO_4 . .	1,06	1,45	1,63	37	54
$Na_2C_4O_6H_4$	1,14	1,43	1,67	25	46
Na_2PO_4 . .	1,30	1,47	1,78	13	37
Na_2CO_3 . .	1,18	1,55	1,78	31	51

	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procenten	
	anfangs	24 Std.	72 Std.	24 Std.	72 Std.
LiCl	1,50	1,73	1,82	15	21
NaCl.	1,18	1,52	1,63	29	38
KCl	1.20	1,46	1,61	22	34
NH_4Cl	1,35	1,55	1,77	15	31
$CaCl_2$	1,42	1,63	1,82	15	28
$BaCl_2$	1,59	1,82	2,05	14	29
$MgCl_2$	1,17	1,38	1,67	18	43
Aqu. dest. . .	1,61	2,01	2,22	25	38
Milchsäure $^1/_{50}$ n	1,52	2,54	2,96	67	95

Tabelle 4.

Fall IV. **Haut von Schienbeinen eines an Lungentuberculose verstorbenen Mannes.**

	Gewicht in Gramm					Gewichtszunahme in Procent			
	anfangs	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.
				Zusatz von Milchsäure bis $^1/_{50}$ n					
NaJ	1,94	2,56	2,89	2,63*)	2,54*)	32	49	35	31
$NaNO_3$	1,85	2,17	2,37	2,35	2,44	17	28	27	32
NaBr	1,65	2,07	2,36	2,53	2,77	25	43	53	68
NaCl.	1,90	2,52	2,70	3,21	3,37	33	42	69	77
Na_2SO_4 . . .	1,53	1,77	1,94	1,93	2,13	16	27	26	39
$Na_2C_4O_6H_4$.	1.66	1,81	1,96	1,93	2,02	9	18	16	22
Na_2HPO_4 . .	1,35	1,50	1,58	1,69	1,77	11	17	25	31
Na_2CO_3 . . .	1,53	1,77	2,04	2,23	2,38	16	33	46	56
LiCl	1,75	2,01	2,25	3,10	3,28	15	29	77	87
NaCl.	1,89	2,32	2,52	2,91	3,35	23	33	53	76
KCl	1,81	2,27	2,60	3,35	3,67	25	44	85	103
NH_4Cl	1,43	1,92	2,02	2,97	3,16	34	41	108	121
$CaCl_2$	1,63	1,95	2,17	2,14	2,20	19	33	31	35
$BaCl_2$	2,08	2,38	2,64	2,66	2,67	14	27	28	28
$MgCl_2$	1,57	1,78	2,00	2,02	2,06	13	27	31	31
Nur Säure $^1/_{50}$ n	1,66	—	—	3,45	3,87	—	—	131	159
Aqu. dest. . .	1,49	1,65	1,66	—	—	11	11	—	—

*) Neben Jodkaliwirkung auch Jodwirkung, da Lösung deutlich gelbliche Farbe zeigt.

Der Inhalt dieser Tabellen gestaltet sich übersichtlicher bei der graphischen Darstellung, wie sie die Curven 1—8 der Tafeln I und II bieten. Die ausgezogenen Linien geben das Verhalten der Neutralsalze wieder. Die stark alkalisch reagirende Na_2CO_3-Lösung ist in den Figuren fortgelassen. Dagegen sind, soweit vorhanden, die Curven der Wasser- und Säurequellung gestrichelt dazu eingezeichnet. In den Figuren 2, 4, 6 und 8 zeigt die rechte Seite der Curventheile ausserdem punktirte Linien; diese lassen erkennen, welche Veränderung im Quellungsverhalten durch nachträgliche Ansäuerung bis $^1/_{50}$ norm. der Salzlösung mit Milchsäure eintritt. Zum Zweck des besseren Vergleichs sind zudem die Ionenreihen eingetragen, die sich aus der Quellungswirkung der Salzlösungen nach 24stündiger Dauer ergeben (vergl. Curven 1—8).

Bezüglich der vorstehend registrirten Quellungsergebnisse ist zunächst zu bemerken, dass ein Vergleich der absoluten Maasse der Quellungsbeträge nicht angängig ist. Denn die Hautbindegewebsstücke der verschiedenen Individuen sind in ihrem Fettgehalt und in ihrem strukturellen Aufbau derartig different, dass der für die Quellung in Betracht kommende Antheil der Masse weder in einem bestimmten noch bestimmbaren Verhältniss zum Gesammtstück steht.

Wohl aber sind bei einem und demselben Individuum die Serienstücke unter einander vergleichbar, so dass eine Aufreihung der einzelnen Salzlösungen nach dem Grad ihrer quellenden Wirkung möglich ist. Diese Reihen könnten geeignet sein, ein physicochemisches Characteristicum für das zur Zeit der Untersuchung vorhandene Quellungsverhalten des Hautbindegewebes der einzelnen Individuen zu geben.

Auffallender Weise wurden in den obigen Tabellen diese das Quellungsverhalten charakterisirenden Reihen von Fall zu Fall sehr verschieden gefunden. Statt einer Aehnlichkeit ergab sich eine fast verwirrende Verschiedenartigkeit der Resultate, so dass es zunächst in Zweifel gestellt schien, ob diese Methode der Prüfung des Quellungsvermögens in den Bindegewebstücken wie oben überhaupt anwendbar sei.

Gewiss, eine Umstellung in den Salzreihen beim Quellungsverhalten ist schon durch kleine und kleinste Differenzen in der Art der Reaction der umspülenden Lösung sowie in der Zustandsform des Colloids selber möglich, wie besonders die wichtigen Arbeiten R. Höber's[1]) lehren. Es war daher denkbar, dass auch bei an Krankheit Verstorbenen thatsächlich im Bindegewebe solche Unterschiede vorhanden waren, die bei der obigen colloidchemischen Prüfungsmethode greifbar in die Erscheinung traten. Für die Möglichkeit solcher Auffassung ist es von grösster Wichtigkeit, dass beim Vergleich des Bindegewebes von zwei correspondirenden Körperstellen eines und desselben Individuums im Allgemeinen eine befriedigende Uebereinstimmung des Quellungsverhaltens bezüglich der Salzreihen (Anionenreihen) erhalten wurde, wovon der folgende Fall, obwohl bei ihm noch complicirend ein geringer Unterschied beider Vergleichsstücke in der Ausbildung von Anasarka vorlag, ein Beispiel geben kann (s. Tabelle 5).

Tabelle 5.

Fall V*). **Haut eines an Carcinom verstorbenen Mannes. (Schienbein.)**

	Rechtes Bein ohne Anasarka					Linkes Bein mit geringem Anasarka			
	Gewicht in Gramm		Gewichtszunahme in Procent	Reihe		Gewicht in Gramm		Gewichtszunahme in Procent	Reihe
	anfangs	24 Std.	24 Std.			anfangs	24 Std.	24 Std.	
NaJ	0,69	1,00	45	Jodid	NaJ	1,47	1,96	33	Jodid
$NaNO_3$ . .	0,65	0,85	31	Sulfat	$NaNO_3$ . .	1,99	2,15	8	Sulfat
NaCl . . .	0,67	0,86	28	Phosphat	NaCl . . .	1,83	2,08	14	Phosphat
Na_2SO_4 . .	0,63	0,85	35	Tartrat	Na_2SO_4 . .	2,05	2,71	32	Tartrat
$Na_2C_4O_6H_4$	0,76	1,00	32	(Aqu. dest.)	$Na_2C_4O_6H_4$	1,60	1,87	17	(Aqu. dest.)
Na_2HPO_4 .	0,77	1,03	34	Nitrat	Na_2HPO_4 .	1,35	1,59	18	Chlorid
Aqu. dest.	0,79	1,04	32	Chlorid	Aqu. dest.	1,61	1,86	17	Nitrat

*) Die Reihenfolge der Kationen zeigte hier, wie zumeist (s. u.), nicht die gleiche gute Uebereinstimmung der Resultate.

1) Hofmeister's Beiträge. 1907. Bd. 11. S. 35.

Schon diese Tabelle spricht sehr in dem Sinne, dass die angewandte Methode zur Charakterisirung des Quellungsverhaltens des Bindegewebes bei einem bestimmten Individuum für einen bestimmten Zeitpunkt von Werth ist. Von welchen Factoren eine Aenderung dieses Verhaltens abhängig ist, lässt sich zur Zeit nicht präcise angeben. Sicher ist wohl, dass die postmortalen Veränderungen in der Leiche eine Rolle spielen können. Aber es will mir kaum scheinen, dass lediglich postmortale Aenderungen die beobachteten Unterschiede im Verhalten des Bindegewebes bei den untersuchten Krankheiten bedingt hätten. Denn falls unter den gleichen Versuchsverhältnissen „gesundes" Bindegewebe geprüft wird, ist die Uebereinstimmung der Quellungsresultate unter einander eine ganz andere, eine erheblich bessere. Sodann scheint sich zu ergeben, dass die Quellungsreihe der Anionen eine leidlich constante ist. Doch mögen hier erst die Tabellen sprechen:

Tabelle 6.

Fall VI. **Rückenhaut eines gesunden, intra partum gestorbenen Kindes.**

	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procent	Reihe
	anfangs	24 Std.	72 Std.	24 Std.	
NaJ	0,43	0,58	0,66	35	Jodid — 35
$NaNO_3$	0,39	0,52	0,60	33	Nitrat — 33
NaBr	0,45	0,59	0,67	31	Bromid — 31
NaCl	0,45	0,58	0,67	29	Chlorid — 29
Na_2SO_4	0,42	0,52	0,58	24	Sulfat — 24
$Na_2C_4O_6H_4$	0,50	0,55	0,58	10	Tartrat — 10
NaCl	0,45	0,58	0,67	29	Ca — 47
KCl	0,48	0,65	0,72	35	K — 35
NH_4Cl	0,41	0,50	0,53	22	Ba — 33
$CaCl_2$	0,40	0,59	0,71	47	Mg — 32
$BaCl_2$	0,39	0,52	0,60	33	Na — 29
$MgCl_2$	0,34	0,45	0,56	32	NH_4 — 22
Aqu. dest.	0,59	0,76	0,76	29	
$^1/_{50}$ n/Milchsäure	0,37	0,94	1,07	154	
Na_2CO_3	0,47	0,65	0,77	38	

Besonders leicht in „gesundem" und frischem Zustand zu beschaffen ist das Bindegewebe der Nabelschnur. Sein Verhalten war das folgende:

Tabelle 7.

Nabelschnur I (eines Gesunden).

(Hier sind die einzelnen Stücke der Serie einfach mit scharfem Messer abgetrennt.)

	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procent	Reihe
	anfangs	24 Std.	72 Std.	24 Std.	
NaJ	0,62	1,05	1,33	70	Nitrat — 78
$NaNO_3$	0,60	1,07	1,23	78	Jodid — 70
NaBr	0,42	0,69	0,82	64	Chlorid — 68
NaCl	0,54	0,91	1,19	68	Bromid — 64
Na_2SO_4	0,71	1,06	1,34	49	Tartrat — 54
$Na_2C_4O_6H_4$	0,65	1,00	1,33	54	Sulfat — 49



Tabelle 7 (Fortsetzung).

	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procent	Reihe
	anfangs	24 Std.	72 Std.	24 Std.	
$NaCl$	0,54	0,91	1,19	68	K — 69
KCl	0,55	0,93	1,11	69	Na — 68
NH_4Cl	0,65	1,07	1,28	65	NH_4 — 65
$CaCl_2$	0,51	0,77	0,90	51	Ba — 62
$BaCl_2$	0,58	0,94	1,11	62	Mg — 58
$MgCl_2$	0,43	0,68	0,85	58	Ca — 51
Aqu. dest.	0,45	1,19	1,23	166	
$^1/_{50}$ n/Milchsäure	0,42	0,68	0,76	62	
Na_2CO_3	0,59	1,02	1,18	73	

Tabelle 8.

Nabelschnur II (eines Gesunden).

NaJ	0,75	1,07	1,47	43	Nitrat — 52
$NaNO_3$	0,58	0,88	1,17	52	Jodid — 43
$NaBr$	0,64	0,90	1,15	41	Chlorid — 42
$NaCl$	0,60	0,85	1,09	42	Bromid — 41
Na_2SO_4	0,63	0,84	1,12	33	Sulfat — 33
$Na_2C_4O_6H_4$	0,63	0,77	1,10	22	Tartrat — 22
$NaCl$	0,60	0,85	1,09	42	NH_4 — 69
KCl	0,73	1,03	1,30	42	K — 42
NH_4Cl	0,49	0,83	0,96	69	Na — 42
$CaCl_2$	0,50	0,69	0,83	38	Ca — 38
$BaCl_2$	0,53	0,72	0,96	36	Ba — 36
$MgCl_2$	0,65	0,85	1,04	31	Mg — 31
Aqu. dest.	0,51	1,32	1,38	171	
$^1/_{50}$ n/Milchsäure	0,48	0,62	0,67	40	
Na_2CO_3	0,62	0,99	1,18	60	

Wie man ersieht, ist in diesen Tabellen die Reihenfolge der Anionen eine ziemlich regelmässige und entspricht im Wesentlichen der Hofmeister'schen Skala. Derart abnorme Stellungen, wie sie z. B. das Sulfation in der Fig. 1 (Eklampsie) und Fig. 3 (Perforationsperitonitis nach Magenulcus) sowie in der Tabelle 5 (Carcinom) darbietet, sind nicht mehr störend dazwischen. Bezüglich weiterer Beispiele von „gesundem" Hautbindegewebe sei hier vorgreifend auf die Tabellen 17 A (cf. Fig. 16) und 18 A Bezug genommen. Auch bei diesen Fällen entsprechen die aufgefundenen Reihen

Jodid	Nitrat
Nitrat	Jodid
Chlorid	Sulfat
Sulfat	Chlorid
Tartrat	Phosphat
Phosphat	

in guter Annäherung der Hofmeister'schen Skala.

Es will mir daher scheinen, dass der hier versuchten Charakterisirung des Quellungsvermögens des Bindegewebes ein vorerst wenigstens theoretisch-wissenschaftlicher Werth zukommt, indem das gesunde Binde-

gewebe in ziemlicher Annäherung in die Hofmeister'sche Normalreihe der Anionen seine charakteristische Scala der Quellungsausschläge aufweist, während unter anderen Bedingungen, so auch unter pathologischen Verhältnissen erhebliche Abweichungen gefunden werden können. Ueber die normale Reihenfolge der Kationen lässt sich indes zur Zeit noch kaum mehr aussagen, als dass auch hier wechselnde Anordnungen auftreten, die im Allgemeinen wohl gleichfalls Höber'schen Uebergangsreihen entsprechen könnten.

Dieses Sicheinfügen der Körpercolloide unter die Gesetzmässigkeiten der allgemeinen Colloidchemie steht keineswegs vereinzelt da. Es sei nur an die bekannten Untersuchungen, namentlich wiederum Höber's und anderer Autoren, erinnert, in denen die Gültigkeit der Hofmeisterschen Anionenreihen bei zahlreichen physiologischen Objekten, ja, sogar bei der Beeinflussung der eigentlichen Zellleistungen, wie Flimmerbewegung, Muskelerregbarkeit, Muskelruhestrom usw., aufgefunden werden konnte. Aehnlich wie bei diesen Zellabhängigkeiten liegt in der Gesetzmässigkeit der Beeinflussung der Bindegewebsquellung durch die Salze eine Erscheinung allgemeiner Natur vor. Denn offenbar zeigt auch der Thierkörper — ohne dass indessen an eine Identificirung der Verhältnisse gedacht werden darf — eine colloidchemische Verwandtschaft im Verhalten seines Bindegewebes zu dem des gesunden Menschen, wie eine Tabelle über die Salzbeeinflussung des Hautbindegewebes vom Meerschweinchen belegen möge:

Tabelle 9.

Haut vom gesunden Meerschweinchen (frisch getötet). (Leibseite, rasirt.)

	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procent		Reihe
	anfangs	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.	
NaJ	0,53	0,71	0,79	34	49	Jodid — 34
$NaNO_3$	0,58	0,76	0,83	31	43	Bromid — 34
NaBr	0,74	0,99	1,07	34	43	Nitrat — 31
NaCl	0,57	0,69	0,72	21	26	Sulfat — 30
Na_2SO_4	0,57	0,74	0,77	30	35	Tartrat — 27
$Na_2C_4O_6H_4$	0,62	0,80	0,88	27	42	Chlorid — 21
NaCl	0,57	0,69	0,72	21	26	K — 35
KCl	0,66	0,89	0,97	35	47	Mg — 31
NH_4Cl	0,58	0,75	0,82	29	41	Ca — 30
$CaCl_2$	0,53	0,69	0,80	30	51	NH_4 — 29
$BaCl_2$	0,71	0,89	1,02	25	44	Ba — 25
$MgCl_2$	0,67	0,88	1,03	31	54	Na — 21
Aqu. dest.	0,64	0,76	0,74	19	16	
$^1/_{50}$ n/Milchsäure	0,47	1,20	1,26	155	168	
Na_2CO_3	0,67	1,04	1,22	55	82	

Neben der Untersuchung des Quellungsverhaltens des Bindegewebes an der Hand der Hofmeister'schen Ionenreihen stand die Abhängigkeit des Quellens von der Concentration der Salze zu prüfen. Meine Versuche beschränken sich auf Lösungen von Kochsalz. Auf-

fallender Weise ist das Ergebniss auch hier kein eindeutiges, klares. Wohl lässt sich mit Regelmässigkeit constatiren, dass der Quellungsgrad des Bindegewebes im Allgemeinen mit steigender Concentration zunimmt, dass hier somit innerhalb der beobachteten Concentrationsbreiten eine colloidchemische Beeinflussung vorliegt, welche den osmotischen Wirkungen der Salzlösungen gerade entgegen läuft. Aber der Anstieg der Quellung scheint nicht continuirlich mit der Zunahme der Concentration zu erfolgen. Vielmehr treten auffallend häufig Unregelmässigkeiten bei den Quellungsmessungen auf, von denen ich nicht entscheiden möchte, ob sie Versuchsfehlern ihre Entstehung verdanken.

Tabelle 10.

Rückenhaut eines gesunden, intra partum gestorbenen Kindes.

Procent	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procent		Procent	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procent	
NaCl	anfangs	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.	NaCl	anfangs	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.
Aqu. dest.	1,55	1,75	1,78	13	15	0,65	1,41	1,71	1,94	21	38
	1,77	2,02	2,05	14	16	0,7	1,30	1,53	1,70	18	31
0,1	1,45	1,63	1,72	12,4	19	0,75	1,59	1,83	1,95	15	23
0,2	1,45	1,68	1,80	15,9	24	0,8	1,18	1,43	1,60	21	36
0,3	1,44	1,67	1,85	16	28	0,9	1,52	1,79	1,98	18	30
0,4	1,40	1,65	1,89	18	35	1,0	1,36	1,61	1,78	18	31
0,5	1,54	1,79	2,03	16	31	1,5	1,54	1,82	1,99	18	29
0,6	1,42	1,65	1,74	16	26	2,0	1,39	1,68	1,84	21	32

Die Figur 9 zeigt diese Verhältnisse in graphischer Darstellung. Der punktirte Theil der Curve giebt dabei nichts als ein Beispiel; denn die Unregelmässigkeiten des Quellungsverhaltens finde ich von Fall zu Fall verschieden, wenn mir auch scheinen will, dass die Zone in der Gegend des physiologischen Werthes der Kochsalzconcentration, wie hier wiedergegeben, für das Auftreten solcher Curvenzacken bevorzugt sei. Schon anderen Autoren, welche Quellungsversuche an Gewebsstücken bei wechselnder Salzconcentration angestellt haben, ist ein ähnliches, anscheinend irreguläres Verhalten begegnet. Besonders markant treten z. B. solche Curvenknickungen beim Kochsalz, aber auch beim Na_2SO_4 in einer Arbeit von H. Quagliariello[1]) über die Quellung der Darmwand zu Tage. Man hat sie bislang lediglich auf Fehler der Messung zurückgeführt. Was mich veranlasst bei diesen sonderbaren Curven der Bindegewebsquellung die Möglichkeit im Auge zu behalten, sie als reell auffassen zu müssen, ist die Thatsache, dass auch ganz unabhängig von allem Körpermaterial in der experimentellen Colloidchemie bei der Gelatinequellung und in spiegelbildlicher Umkehrung auch bei der Gelatineerstarrung ein ähnlich geknickter Curvenverlauf des Salzeinflusses, z. B. beim Kochsalz mit einer Acme bei ca. 0,125 norm. Lösung (= 0,73 pCt.) gefunden wird[2]). Im weiteren Verlauf unserer Bindegewebsuntersuchungen wird noch auf diese Frage zurückzukommen sein.

1) Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 27. S. 522.

2) Vergl. H. Freundlich, Capillarchemie. Leipzig 1909. S. 419 u. 513.

B. Verhalten in Säurelösungen.

Im Gegensatz zu den Salzlösungen üben die Lösungen von Säuren ganz erheblich einfachere und klar übersehbare Wirkungen auf die Bindegewebsquellung aus.

Die Curven werden zumeist derartig rein und exact, dass kaum ein Zurückstehen hinter den Ergebnissen an der einheitlichen, gereinigten Gelatinegallerte bemerkbar ist.

Um die Gesetzmässigkeiten klarer herauszuheben, sind mit Absicht auch Concentrationen gewählt, die weit jedes physiologische Maass übersteigen.

Sämmtliche (untersuchten) Säuren wirken in ausserordentlich starkem Maasse quellend auf die Bindegewebsmasse, wie z. B. auf Stücke des Unterhautbindegewebes ein, oder anders ausgedrückt: das Bindegewebe erhält unter dem Einfluss von Säuren ein stark vermehrtes Bestreben, Wasser in sich aufzunehmen. Ueber die quantitativen Verhältnisse mögen die folgende Tabelle 11 und Curve 10 orientiren. Der Quellungsverlauf bei verschiedenen Säuren zeigt grosse Uebereinstimmung, so sehr sich auch die gewählten Säuren nach Stärke und sonstigem Verhalten unterscheiden.

Tabelle 11.

Vergleichende Säurequellungen*).

Stets $^1/_{50}$ normal. Hautbindegewebe (mager).

	Gewicht in Gramm					Gewichtszunahme in Procent			
	anfangs	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.
1. Ameisensäure	1,83	4,48	5,43	5,89	5,99	145 } 165	197 } 207	222 } 226	227 } 230
	1,35	3,85	4,29	4,45	4,50	184	217	230	233
2. Essigsäure . .	1,49	3,13	3,65	3,87	4,00	110 } 119	145 } 154	164 } 175	166 } 178
	1,73	3,96	4,55	4,93	5,02	129	163	185	190
3. Propionsäure	1,66	3,28	4,12	4,50	4,77	98 } 96	148 } 143	171 } 163	187 } 176
	1,25	2,41	2,98	3,17	3,31	93	138	154	165
I. Monochloressigsäure .	2,05	4,96	5,63	5,79	5,88	142 } 160	175 } 187	182 } 194	186 } 199
	1,46	4,05	4,33	4,45	4,55	178	198	205	212
II. Dichloressigsäure	1,73	4,35	4,67	4,81	4,78	151 } 153	170 } 166	173 } 170	172 } 169
	1,35	3,44	3,53	3,60	3,61	155	161	166	166
III. Trichloressigsäure .	1,58	3,83	3,94	3,98	4,06	142 } 139	149 } 147	152 } 150	157 } 153
	1,66	3,92	4,06	4,11	4,13	136	145	148	149

*) Zur Charakterisirung der sehr verschiedenen Stärke dieser Säuren seien die Affinitätsconstanten (citirt nach R. Höber, l. c. S. 107) beigefügt: $K^{t=25^0}$.

Trichloressigsäure	1,2100000	Monochloressigsäure	0,0015500	Essigsäure	0,0000180
Dichloressigsäure	0,0514000	Ameisensäure	0,0002140	Propionsäure	0,0000134

Weiterhin ergab die Variirung der Säureconcentration für das Bindegewebe (Hautbindegewebe) die gleichen Regelmässigkeiten, die auch an anderen Objecten von früheren Autoren gefunden sind: 1. das Auftreten eines Maximums der Quellung bei steigernder Säureconcentration, und 2. die unverhältnissmässig starke Quellungswirkung gerade der kleinsten Säuremenge resp. der verdünntesten Lösungen. Bei der Milchsäure, deren näheres Verhalten die beigefügte Tabelle 12 und Curve 11



wiedergiebt, brachte z. B. noch eine $^1/_{1000}$ normale Lösung (= 0,009 proc. Milchsäure!) in 24 Stunden einen Zuwachs der Quellung des Bindegewebes in toto hervor, das denjenigen in Wasser allein um 62 pCt. übertrifft.

Tabelle 12.

Milchsäure bei variirter Concentration.

(Hautbindegewebe.)

	Gewicht in Gramm				Gewichtszunahme in Procent		
	anfangs	24 Std.	48 Std.	72 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.
Aqu. dest. . . .	1,16	1,35	1,39	1,53	16	20	32
1 : 1000 n	1,08	1,36	1,43	1,65	26	32	53
1 : 500 n	1,08	1,72	2,19	2,34	68	115	129
1 : 100 n	0,91	1,95	2,11	2,17	114	132	138
1 : 50 n	0,98	2,37	2,51	2,56	141	156	161
1 : 20 n	1,03	2,43	2,50	2,54	136	143	147
1 : 10 n	0,91	2,14	2,08	2,16	135	129	137

Die Abhängigkeit dieser Säurequellungen von der Anwesenheit von Salzen ist schon lange bekannt. Schon der alten Schule unserer Histologen war es geläufig, dass die Quellung des Collagens durch Säuren nicht mehr bei 3,75 pCt. NaCl zu erzielen war. Ueber die quantitativen Verhältnisse dieses Antagonismus zwischen Säure und Salz, speciell über den Grad der Empfindlichkeit der Säurequellung schon kleinen Salzmengen gegenüber können die folgenden Daten (Tabelle 13 und hierzu Curve 12) ein ungefähres Bild geben.

Tabelle 13.

Milchsäure $^1/_{100}$ n + variirtem NaCl-Zusatz.

(Hautbindegewebe.)

	Gewicht in Gramm				Gewichtszunahme in Procent		
	anfangs	24 Std.	48 Std.	72 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.
Nur $^1/_{100}$ n/Milchsäure	1,94	3,56	3,93	4,11	83	102	112
+ 0,2 pCt. NaCl	2,04	3,49	3,87	4,16	71	90	104
+ 0,4 pCt. NaCl	1,51	2,55	2,85	2,96	66	88	96
+ 0,6 pCt. NaCl	2,07	3,22	3,45	3,66	56	67	72
+ 0,8 pCt. NaCl	1,65	2,39	2,61	2,81	45	58	70
+ 1,0 pCt. NaCl	2,25	3,06	3,47	3,60	36	54	60
+ 1,5 pCt. NaCl	1,62	2,07	2,26	2,44	28	39	50

Die hier charakterisirten Eigenthümlichkeiten der Säurequellung sind an anderen Objecten auch physiologischer Art schon früher aufgefunden worden und jüngst, namentlich nach manchen Richtungen hin, von M. H. Fischer sogar an ganzen Organen resp. ganzen Thieren eingehend studirt worden. Dieser Autor ist dabei zu dem Schlusse gelangt, den er auf das Entschiedenste in seinen Schriften[1]) vertritt, dass die

1) Vgl. besonders Martin H. Fischer, Das Oedem. In deutscher Sprache herausgegeben von Karl Schorr und Wolfgang Ostwald. Dresden 1910. Th. Steinkopff

Säurequellung der Gewebe die einheitliche Ursache all der Schwellungen sei, welche die Pathologie unter dem Begriff des Oedems zusammenzufassen pflegt. Schon hier will ich bemerken, dass ich auf Grund meiner Untersuchungen diese Auffassung keineswegs theile, so sehr ich auch hinsichtlich des Grundgedankens, der Wichtigkeit des colloidchemischen Kräfte für die Wasserbindung in der Zelle und im Gewebe, mich mit dem genannten Autor einig weiss. Die Begründung dieser meiner ablehnenden Kritik wird zweckmässig erst nach Abschluss der Mittheilungen über das colloidchemische Verhalten des Bindegewebes erfolgen.

C. Verhalten in alkalischen Lösungen.

Die Quellung des Unterhautbindegewebes in alkalischen Lösungen zeigt in den summarischen Werthen der Wasseraufnahme manche Aehnlichkeit mit den Säurequellungen.

Die Alkalien, und zwar sowohl die freien Laugen wie die alkalischen Salze, wirken wenigstens in den in Betracht kommenden niederen Concentrationen auf die Unterhautbindegewebsstücke gleich den Säuren sehr stark quellend. Für die alkalischen Salze sei an das Beispiel der Natriumcarbonatlösung erinnert, deren Quellungswirkung auf zahlreichen Tabellen der oben gegebenen Salzquellungsuntersuchung bereits vermerkt wurde. Bezüglich der freien Alkalien sei, ähnlich wie bei den Säuren, mit einer Tabelle (14) begonnen, welche die Wirkung wechselnder Concentrationen erkennen lässt (vergl. Curvenfigur 13):

Tabelle 14.

NaOH bei variirter Concentration.

(Hautbindegewebe. Frau, 32 Jahre. Tuberculose †.)

	Gewicht in Gramm				Gewichtszunahme in Procent		
	anfangs	24 Std.	48 Std.	72 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.
Aqua dest. . . .	0,98	1,26	1,48	1,52	29	51	55
1 : 1000 n	0,89	1,35	1,51	1,62	52	69	82
1 : 500 n	0,91	1,43	1,67	1,76	57	84	93
1 : 100 n	0,99	2,79	3,16	3,15	182	219	218
1 : 50 n	0,88	2,52	2,55	2,46	186	190	180
1 : 20 n	0,99	2,51	2,72	2,73	154	175	176
1 : 10 n	0,96	2,40	2,46	2,55	150	156	166

Das Auftreten des Optimums der Alkaliquellung ist hier ausserordentlich deutlich zur Ausprägung gekommen. Medicinisch wichtiger aber ist die Thatsache, dass auch hier schon wieder kleinste Concentrationen genügen, um sehr beträchtliche Aenderungen in der Wasseraufnahme des Bindegewebes zu Wege zu bringen. Eine OH-Ionenconcentration NaOH 1 : 1000 norm. (= 0,004 proc. Natronlauge) bewirkte in 24 Stunden einen Zuwachs der Quellung des Bindegewebes in toto, der denjenigen im Wasser allein um 79 pCt. übertrifft.

Von dem gleichen Vorgang der Alkaliquellung des Hautbindegewebes sei noch eine zweite Tabelle (15) und Curve (14) von einem anderen

Individuum gegeben, die einen weiteren Befund enthält und in gewisser Beziehung als Ergänzung dienen kann.

Tabelle 15.
NaOH bei variirter Concentration.
(Hautbindegewebe. Kind, 1 Monat. Bronchopneumonie.)

	Gewicht in Gramm				Gewichtszunahme in Procent		
	anfangs	24 Std.	48 Std.	72 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.
Aqua dest. . . .	0,66	0,78	0,86	0,86	18	30	30
1 : 1000 n	0,77	1,15	1,22	1,27	49	59	65
1 : 500 n	0,84	1,27	1,28	1,28	51	52	52
1 : 100 n	0,82	1,85	1,72	1,49	126	109	82
1 : 50 n	0,69	1,43	1,28	1,17	107	85	71
1 : 20 n	0,71	1,33	1,20	1,10	87	69	55
1 : 10 n	0,79	1,40	1,21	1,16	77	53	49

Auf den ersten Blick scheint der — unter den gleichen Versuchsbedingungen gewonnene — Curvenverlauf durchaus abweichend. Aber man findet doch bei näherer Betrachtung leicht die charakteristischen Eigenthümlichkeiten der vorigen Curve (1. Maximum der Quellung bei 1 : 100 normal, und 2. unverhältnissmässig hoher Betrag der Quellung gerade bei dem kleinsten Werth von 1 : 1000 normal) wieder heraus. Abweichend sind nur die früh und intensiv einsetzenden Abstiege der Curven. Die Ursache dieser späteren Gewichtsverluste ist die beim Liegen im Alkali vor sich gehende theilweise Auflösung des Bindegewebes, deren Auftreten allgemein bekannt ist. Die Demonstrirung dieses Lösungsvorganges an sich wäre auch kein hinreichender Grund gewesen, diese Variation des Vorganges so ausführlich zu bringen. Es muss indes vom colloidchemischen Standpunkt aus die starke Verschiedenheit in dem Grad dieser Lösungsprocesse überraschen, wenn man erfährt, dass beide Versuchsreihen an demselben Tage unter absolut denselben Versuchsbedingungen standen, indem die correspondirenden Stücke der beiden Serien sich stets zusammen in einem und demselben Versuchskolben befanden. Es existiren also im Bindegewebe verschiedener Individuen für die Wirkung des Alkalis nicht immer die gleichen Verhältnisse: die Auflösungsvorgänge gehen offenbar in dem einen Falle mit grösserer, in dem anderen mit geringerer Geschwindigkeit vor sich. Die langsame Auflösung betraf einen Patienten, der im 32. Jahre verstorben war; die schnelle Verflüssigung erfolgte dagegen bei einem einmonatigen Kinde. Zur Stütze der naheliegenden Vermuthung, dass hier ein Einfluss des Alters des Bindegewebes[1]) zu Tage trete, könnte ich aus meinem Material noch einige weitere Beispiele anführen. Doch spielen hier vielleicht auch andere Factoren hinein. Immerhin aber ist mit solcher Prüfung ein unterschiedliches Verhalten der Colloide im Bindegewebe verschiedener Individuen feststellbar geworden, dessen Vorkommen nicht ohne Interesse ist.

Wie bei der Säurequellung besteht auch beim Alkali eine hochgradige Abhängigkeit von der Gegenwart eines Salzes. Schon die An-

1) Abnahme des Wassergehaltes der Gewebe mit zunehmendem Alter, conf. H. Bechhold, Die Colloide in Biologie und Medicin. Dresden 1912. S. 196.



wesenheit von 0,2 pCt. NaCl genügt, um die intensive Quellungswirkung der $^1/_{100}$ norm. Natronlauge um über $^1/_3$ ihres Gesammtbetrages herabzudrücken.

Tabelle 16.

NaOH $^1/_{100}$ n + variirtem NaCl-Zusatz.

(Hautbindegewebe.)

	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procent	
	anfangs	24 Std.	48 Std.	24 Std	48 Std.
Nur $^1/_{100}$ n/NaOH . .	0,54	1,42	1,43	163	165
+ 0,2 pCt. NaCl	0,63	1,25	1,30	100	106
+ 0,4 pCt. NaCl	0,75	1,30	1,47	73	97
+ 0,6 pCt. NaCl	0,66	1,18	1,29	79	95
+ 0,8 pCt. NaCl	0,65	1,04	1,12	60	72
+ 1,0 pCt. NaCl	0,75	1,13	1,25	51	67
+ 1,5 pCt. NaCl	0,60	0,92	1,00	53	67

Auch hier sieht man wieder (Fig. 15), dass die Salze, selbst in Concentrationen, welche durchaus innerhalb der physiologischen Breite liegen, in beträchtlichem Grade mit der Fähigkeit ausgestattet sind, die ohne ihre Mitwirkung so excessiven Alkaliquellungswirkungen zu moderiren, sie um ein Drittel und sogar auf die Hälfte ihres Werthes abzuschwächen. Sowohl bei Alkali wie bei Säure (s. o.) erscheinen daher die Salze als starke Dämpfer der sonst so stürmischen Quellung.

D. Verhalten in reinem Wasser.

Ueber die Einwirkung des destillirten Wassers auf das Hautbindegewebe finden sich in den vorstehenden Tabellen und Curven bereits zahlreiche Vergleichswerthe mitgetheilt, sodass hier auf weiteres Material verzichtet werden kann. In allen jenen Versuchen zeigt das Unterhautbindegewebe im destillirten Wasser übereinstimmend eine Gewichtszunahme, es tritt Quellung ein. Wenn man zunächst auch geneigt sein möchte, diese Quellung als eine fast selbstverständliche Folge der osmotischen Wirkung des reinen Wassers anzusehen, so ergiebt doch die Vergleichung mit den jeweilig correspondirenden Stücken aus den Salzlösungen, dass die Quellung im destillirten Wasser immer erheblich geringer ist, als in fast sämmtlichen Salzlösungen, was zum osmotischen Verhalten im directen Gegensatz steht (vergl. z. B. die Fig. 1—9 und Tabellen 1—4, sowie Tabelle 10). Der scheinbare Widerspruch ist leicht geklärt. Das Bindegewebe ist kein den anderen Gewebsarten osmotisch analoges Organ. Eine Zelle und damit auch jeder Complex von Zellen quillt osmotisch in destillirtem Wasser, weil „semipermeable“ Membranen die Umgrenzung geben. In unseren Bindegewebsstücken treten aber die Zellen gegenüber der Intercellularmasse sehr zurück. Nicht mehr die Osmose herrscht vor, sondern das Verhalten gleicht ganz überwiegend demjenigen einer Gallerte, und die Wasseraufnahme wird im Wesentlichen unabhängig von der Zellosmose durch die colloidchemischen Kräfte der Quellung geregelt.

Neben der Aenderung seines Wassergehaltes aber zeigt das Hautbindegewebe im destillirten Wasser noch eine weitere colloidchemische



Umwandlung. Es tritt eine ausgesprochene Gerinnung namentlich der collagenen Fasermasse in demselben ein, wie zumeist sehr deutlich an dem veränderten Aussehen — die charakteristische leichte Transparenz des Gewebes weicht einer undurchsichtigen kreidigen Trübung — und an dem Verlust der weich-elastischen Consistenz mit Uebergang in eine lederartige Masse erkennbar ist. Diese Wirkung des destillirten Wassers kann als ein schöner, leicht demonstrirbarer Beleg für die von W. Pauli und Anderen aufgedeckte Nothwendigkeit der Mitwirkung der Salze an der Aufrechterhaltung des den Eiweissstoffen physiologisch eigenen Lösungszustandes dienen. Sie verdient aber auch deswegen Interesse, weil sie, besonders zusammen mit der sehr deutlichen lösenden Wirkung des Alkalis in der Fig. 14, zeigt, dass die hier untersuchten Salz-, Säure-, Alkali- und Wasserwirkungen auf das Gewebe keineswegs schlechthin als reine Quellungsvorgänge angesprochen werden dürfen. Neben den hydrolytischen Spaltungen durch Alkali oder Säuren, neben etwaigen Ausfällungen durch Gerinnung spielen, zumal bei den Salzlösungen, sicherlich auch autolytische Processe für die beobachtete Gewichtsveränderung der Bindegewebsstücke eine Rolle[1]). Trotz dieser intercurrenten Störungen sind aber für die kurzen Versuchszeiten (24 Std.) die in den Erscheinungen aufgefundenen Gesetzmässigkeiten so beschaffen, dass sie durch ihre ganze Art als dominirenden Vorgang die Quellung im colloidchemischen Sinne sicherstellen.

Die Befunde in ihrer Gesammtheit beweisen, dass der Gewebssaft des Bindegewebes nicht einfach wie in einem Schwamme durch eine beliebige Lösung auswechselbar ist. Im Innern des Bindegewebes werden vielmehr bei jedem Wechsel des Milieus Kräfte wach, welche die Menge der aufzunehmenden Flüssigkeit von der Art der dargebotenen Lösung abhängig machen. Mit Hülfe eigener innerer Kräfte stellt sich das Bindegewebe gegenüber einer Lösung auf einen stets specifischen, d. h. von Fall zu Fall verschiedenen Quellungsgrad ein. Diese Vorgänge sind derart, dass sie sich durch den Charakter ihrer klar und bestimmt hervortretenden Gesetze als colloidchemische zu erkennen geben.

Ablehnung der Säurequellung des Bindegewebes als einer allgemeinen Ursache des Oedems (Hypothese von M. H. Fischer).

Bekanntlich hat M. H. Fischer[2]) vor einiger Zeit die Hypothese aufgestellt, dass die allgemeine Ursache der Oedembildungen eine Säureanhäufung in den Geweben sei, und in Consequenz dieser Annahme das Zustandekommen des Oedems als eine einfache Säurequellung des Gewebes zu erklären versucht.

1) Hierfür spricht im Besonderen der Befund, dass selbst beim Hineinbringen der Gewebsstücke in Serum trotz anfänglicher Gewichtsconstanz nicht gerade selten bald merkliche Gewichtszunahmen eintraten. — Gewichtsverringerungen wurden auch im Serum bislang nie beobachtet.

2) M. H. Fischer, Das Oedem. In deutscher Sprache herausgegeben von K. Schorr und Wolfg. Ostwald. Dresden 1910.



Bei der ersten Betrachtung dürften nun die von mir vorstehend beigebrachten Ergebnisse der Bindegewebsquellung, deren Anfänge übrigens unabhängig von den Arbeiten Fischer's entstanden sind, einer solchen Oedemtheorie günstig erscheinen. Denn die Möglichkeit einer Säurequellung hat gerade an demjenigen Gewebe, welches für die Oedeme das wichtigste Substrat darstellt, ihre Bestätigung erfahren.

Indem ich zunächst die trotzdem bei mir fortbestehenden Bedenken gegen die Fischer'sche Hypothese zurückstellte, habe ich in vergleichender Untersuchung das colloidchemische Verhalten des ödematösen Hautbindegewebes gegenüber einem „normalen" geprüft.

Ein Fall von Sarkom des Darms, der bei sonst vollständig fehlendem Oedem eine Thrombosirung in der Vena femoralis dextra und damit eine streng localisirte starke, ödematöse Schwellung nur des einen Beines aufwies, gab mir vollkommenes Vergleichsmaterial. Das Ergebniss der Prüfung der von correspondirenden Stellen der beiden Beine entnommenen Hautbindegewebsstücke war das folgende:

Tabelle 17.

A. „Gesundes" linkes Bein.

	Gewicht in Gramm					Gewichtszunahme in Procent				Reihe (24 Std.)
	anfangs	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	
NaJ	1,22	1,85	2,12	2,38	2,42	51	74	95	100	Jodid
$NaNO_3$	1,54	2,18	2,46	2,58	2,62	42	60	68	70	Nitrat
NaCl	1,38	1,93	2,00	2,07	2,29	40	45	50	65	Chlorid
Na_2SO_4	1,46	1,96	2,23	2,36	2,29	34	53	62	60	Sulfat
$Na_2C_4O_6H_4$	1,42	1,88	2,15	2,22	2,27	32	51	56	60	Tartrat
Na_2HPO_4	1,58	2,00	2,35	2,53	2,65	27	49	60	68	Phosphat
Na_2CO_3	1,22	1,51	1,79	1,92	2,03	24	48	57	66	(Carbonat)
NaCl	1,38	1,93	2,00	2,07	2,29	40	45	50	65	Ba
KCl	1,25	1,62	1,91	2,07	2,22	30	53	66	77	Na
NH_4Cl	1,28	1,72	1,98	2,18	2,27	34	55	70	79	Ca
$CaCl_2$	1,31	1,76	2,05	2,17	2,32	34	56	66	77	NH_4
$BaCl_2$	1,52	2,23	2,48	2,78	2,73	47	63	83	80	Mg
$MgCl_2$	1,46	1,94	2,15	2,37	2,56	33	47	55	75	K
Aqu. dest.	1,37	1,58	1,64	1,79	1,85	15	20	31	35	

B. Oedematöses rechtes Bein.

	anfangs	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	24 Std.	48 Std.	72 Std.	96 Std.	Reihe (24 Std.)
NaJ	1,35	1,47	1,58	1,68	1,79	+ 9	+ 17	+ 24	+ 33	Jodid
$NaNO_3$	1,66	1,53	1,60	1,72	1,93	— 8	— 4	+ 4	+ 16	Sulfat
NaCl	1,95	1,73	1,72	1,77	1,83	— 11	— 12	— 9	— 6	Phosphat
Na_2SO_4	1,76	1,86	1,96	1,87	1,84	+ 6	+ 11	+ 6	+ 5	(Carbonat)
$Na_2C_4O_6H_4$	1,63	1,59	1,72	1,72	1,65	— 2,5	+ 6	+ 6	+ 1	Tartrat
Na_2HPO_4	2,05	2,12	2,39	2,56	2,52	+ 3	+ 17	+ 25	+ 23	Nitrat
Na_2CO_3	1,64	1,61	1,74	1,76	1,93	— 2	+ 6	+ 7	+ 18	Chlorid
NaCl	1,95	1,73	1,72	1,77	1,83	— 11	— 12	— 9	— 7	Ba
KCl	1,93	1,95	2,10	2,26	2,21	+ 1	+ 9	+ 17	+ 14	Mg
NH_4Cl	1,82	1,79	1,91	2,00	2,14	— 1,6	+ 5	+ 10	+ 18	Ca
$CaCl_2$	1,65	1,78	1,95	1,97	1,96	+ 8	+ 18	+ 20	+ 19	K
$BaCl^2$	1,52	1,67	1,87	2,03	2,03	+ 10	+ 23	+ 34	+ 34	NH_4
$MgCl_2$	1,72	1,88	2,08	2,15	2,10	+ 9	+ 21	+ 25	+ 22	Na
Aqu. dest.	1,75	2,20	2,29	2,30	2,28	+ 26	+ 31	+ 31	+ 30	



Der grosse Unterschied in dem colloidchemischen Verhalten der beiden Seiten wird besonders auf den Figuren 16 und 17 deutlich. Am Auffallendsten ist die starke Verschiebung der Gesammtzone der Salzquellungscurven zur Curve der einfachen Wasserquellung. Im „gesunden“ Gewebe des linken Beines übertrifft, wie anscheinend stets beim Normalen, die Salzquellung diejenige im destillirten Wasser, während die durch das Oedem charakterisirte Erkrankung des linken Beines eine vollständige Umkehrung dieses Verhältnisses mit sich gebracht hat. Wenn wir den Gegensatz der Quellungsaffinitäten in möglichst prägnante Worte kleiden wollten, so liesse sich sagen: das normale Gewebe hat mehr Durst nach Salzlösung als nach Wasser, das Oedemgewebe dagegen trotz seines bereits hohen Wassergehaltes noch immer überwiegenden Durst nach reinem Wasser[1]). Dass pathologisch derartige Unterschiede der physicochemischen Affinität zu Salzen und Wasser beim Bindegewebe correspondirender Stellen des gleichen Individuums möglich sind, will mir als eine interessante Feststellung erscheinen, deren weitere Verfolgung auch klinisch von Werth sein dürfte.

Neben diesem hervorstechendsten Unterscheidungsmerkmal zwischen der beiderseitigen Quellung sind auch Veränderungen in den Hofmeisterschen Reihen bemerkbar. Das „gesunde“ Bein giebt uns gut angenähert die Verhältnisse, welche wir oben als normal angesprochen haben. In dem ödematösen Bein sind dagegen die Reihen erheblich anders gestaltet und wieder (s. o. bei den Quellungsversuchen an krankem Gewebe Fig. 1 und 3) zeigt besonders das Sulfat seine inverse Stellung am oberen Ende der Salzreihe.

Die in meinen obigen Säureversuchen für das Bindegewebe erbrachte Bestätigung des Antagonismus zwischen Salz- und Säurelösung schien mir in einfacher Weise die Möglichkeit zu bieten, einen Theil wenigstens der hier soeben beim Oedem constatirten auffallenden Anomalien colloidchemisch zu reproduciren.

Ich habe normales Hautbindegewebe (Thoraxhaut eines intra partum gestorbenen gesunden Kindes) 24 Stunden in schwacher Säurelösung ($^1/_{100}$ norm. HCl) im Eisschrank vorbehandelt und sodann dieses Bindegewebe in seinem säuregequollenen Zustand zum Vergleich mit correspondirend entnommenen, nicht vorbehandelten[2]) Hautstücken desselben Kindes in der üblichen Art auf sein Verhalten zu Salzlösungen geprüft. Das Ergebniss war das folgende:

---

1) Sicherlich ist die Möglichkeit resp. Wahrscheinlichkeit zuzugeben, dass aus den Oedemstücken während der Versuchszeit trotz der eintretenden Gewichtsvermehrung rein mechanisch Oedemwasser abfloss. Dieses mechanische Abfliessen dürfte für alle Oedemstücke der Serie ziemlich gleichartig gelten; es kann daher wohl schwerlich als Ursache der totalen Umstellung aller Salzlösungen zum Wasser angesprochen werden.

2) Es sei bemerkt, dass zwecks Erzielung möglichst vergleichbarer Bedingungen auch diese Haut zunächst 24 Stunden im Eisschrank gelegen hat, sodass die Versuche auch zeitlich sich decken.



Tabelle 18.

A. Unbeeinflusstes Gewebe.

	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procent		Reihe (24 Std.)
	anfangs	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.	
NaJ	1,28	1,50	1,58	17	22	Nitrat
$NaNO_3$	1,13	1,37	1,48	21	31	(Carbonat)
NaCl	1,39	1,58	1,62	14	17	Jodid
Na_2SO_4	1,18	1,36	1,40	15	19	Sulfat
Na_2HPO_4	1,36	1,51	1,60	11	18	Chlorid
Na_2CO_3	0,93	1,15	1,24	19	28	Phosphat
Aqu. dest.	1,07	1,14	1,15	7	7	—

B. Gleiches Gewebe nach Einfluss von $^1/_{100}$ n/HCl.

	anfangs	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.	Reihe (24 Std.)
NaJ	1,33	1,23	1,26	— 7	— 5	(Carbonat)
$NaNO_3$	1,56	1,31	1,28	— 16	— 18	Sulfat
NaCl	1,94	1,75	1,68	— 10	— 13	Jodid
Na_2SO_4	1,47	1,40	1,40	— 5	— 5	Phosphat
Na_2HPO_4	1,53	1,38	1,35	— 10	— 12	Chlorid
Na_2CO_3	1,51	1,61	1,71	+ 7	+ 13	Nitrat
Aqu. dest.	1,71	1,99	1,94	+ 16	+ 14	—

Wie man aus der Tabelle 18 und Curve 18 ersieht, vermag thatsächlich die Säurequellung ähnliche Veränderungen im Quellungsverhalten des Bindegewebes hervorzurufen, wie wir in dem obigen Falle des Oedems gefunden haben, d. h. die Umkehrung im Verhältniss der Salz- und Wasserquellung, sowie die partielle Inversion der physiologischen Anionenreihe.

Bis hierher scheint alles den Fischer'schen Oedemtheorien günstig zu liegen. Ja, man könnte versucht sein, geradezu in dem Ergebniss dieser colloidchemisch-vergleichenden Untersuchung des Oedems und der Säurequellung eine gute Stütze und Bestätigung der genannten Theorie zu erblicken.

Und doch ist die Theorie Martin H. Fischer's für das Oedem in seiner typischen, nicht entzündlichen Form, wie ich bereits auf dem Congress für innere Medicin 1912 habe mittheilen können, in keiner Weise aufrecht zu erhalten.

Zunächst schwindet die scheinbare Beweiskraft der letztgenannten Säureversuche dahin, sobald in Rücksicht gezogen wird, dass seine Besonderheiten nicht ausschliesslich der Säurequellung zugehören. Der partiellen Inversion der Hofmeister'schen Anionenreihe sind wir schon oben, ohne dass irgend erkennbare Beziehung zum Oedem vorlag, häufiger begegnet. Und die Thatsache der Umkehrung im Verhältniss der Salz- und Wasserquellung muss für eine jede Art der Quellung gelten, bei der Salze den Quellungsgrad in stärkerem Maasse herabdrücken; für das Beispiel der Alkaliquellung kann diesbezüglich auf die Tabelle 15 und Fig. 14 dieser Arbeit verwiesen sein.

Unter Verzicht auf eine allgemeine Behandlung der Frage seien hier nur jene Gegengründe aufgeführt, die sich uns bei der rein colloidchemi-



schen Untersuchung ergeben haben. Schon sie sind zwingend, die Säuretheorie für das nicht entzündliche Oedem[1]) zu verwerfen.

Ein sehr wesentliches Erforderniss für die Fischer'sche Theorie ist es, dass für die quellenden Gewebscolloide beim Oedem thatsächlich ein saures Milieu nachgewiesen wird. Experimentelle Daten in dieser Beziehung, so wichtig sie auch für die Entscheidung sind, lassen die Fischer'schen Arbeiten, soweit mir bekannt, vermissen. Nur theoretische Ueberlegungen, die auf den bekannten Befunden früherer Autoren über vermehrte Säurebildung im Muskel u. s. w. fussen, suchen die Lücke zu füllen. Und doch ist bekannt, wie gerade die neueren physikalisch-chemischen Methoden der quantitativen Bestimmung der H- und OH-Ionenconcentration[2]) sehr dazu beigetragen haben, die übertriebenen Vorstellungen mancher älteren Autoren von den Reactionsschwankungen der Gewebssäfte und des Blutes einzudämmen. Thatsache ist ferner, dass sowohl die dem Oedem analogen Transsudate der serösen Höhlen als auch die aus ödematösem Hautgewebe bei der Capillardrainage aussickernden Flüssigkeiten zumeist, wenn nicht immer, laut Angaben der Literatur und nach eigener Erfahrung auf Lackmuspapier sehr deutlich alkalisch reagiren. Auch der Gewebssaft, der aus dem obigen, colloidchemisch genauer untersuchten Oedem goldgelb, d. h. ohne Blutbeimengung auslief, war deutlich alkalisch, er färbte Lackmuspapier intensiv blau. Trotzdem habe ich, da von Colloiden gelegentlich auch ohne saure Reaction der Gesammtflüssigkeit Säuren adsorbirt werden können, experimentell nachgeprüft, ob etwa solche Verhältnisse für die Bindegewebsquellung des Oedems in Frage kämen. Frisches Serum vom Rind, welches allein die übliche starke Bläuung des Lackmuspapiers gab, wurde mit soviel Milchsäure (1,25 ccm $^1/_5$ norm. Milchsäure bei 25 ccm Serum) versetzt, dass das Serum bei der Lackmusprobe gerade am Farbumschlag stand, d. h. es war das Reservealkali gerade völlig verbraucht, und das Serum zeigte angenähert neutrale Reaktion (Farbumschlag des Lackmus bei $H^+ = 10^{-7}$ bis 10^{-8}; Neutralpunkt $H^+ = 0{,}8 \,.\, 10^{-7}$). Eine Quellung, die über den Salzeinfluss der zugesetzten und im Serum neutralisirten Säure hinausging, brachte jedoch auch dieses Serum beim Bindegewebe nicht hervor (siehe Tabelle 19 auf der nächsten Seite).

Völlig unhaltbar aber wird die Fischer'sche Theorie, wenn wir die Localisation der Säurequellung im Bindegewebe mit derjenigen der ödematösen Schwellungen vergleichen. Schon makroskopisch war bei den obigen Säurequellungsversuchen aufgefallen, dass das Aussehen der künstlich gequollenen Stücke mit natürlich-ödematösem Gewebe so wenig Aehnlichkeit darbot. Nicht das Bild eines Oedems entstand, sondern, wenn man überhaupt einen Vergleich mit pathologischen Veränderungen

1) Mit Absicht ist hiermit offen gelassen, wie die Verhältnisse bei der Entzündung liegen. Ueber die entzündliche Schwellung der Zellen und des intercellulären Bindegewebes (NB. auch der collagenen Fasern! s. u.) ist colloidchemisch noch kaum gearbeitet.

2) Vergl. z. B. R. Höber, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. 3. Aufl. Leipzig 1911. S. 135—181.



Tabelle 19.

Versuch A mit Hautbindegewebe (Kind, 1 Monat).

	Gewicht in Gramm		Gewichtszunahme in Procent
	anfangs	24 Std.	24 Std.
Serum allein	1,07	1,19	11
Serum + Milchsäure (1,25 ccm $^1/_5$ n) .	1,01	1,13	12
Serum + NaCl (1,25 ccm $^1/_5$ n) .	1,05	1,23	17

Versuch B mit Hautbindegewebe (Mann, 28 Jahre).

	Gewicht in Gramm		Gewichtszunahme in Procent
	anfangs	24 Std.	24 Std.
Serum allein	0,96	1,12	17
Serum + Milchsäure (1,25 ccm $^1/_5$ n) .	0.90	1,07	19
Serum + NaCl (1,25 ccm $^1/_5$ n) .	1,02	1,25	22

des Bindegewebes ziehen will, weit eher Bilder, die an Formen intensivster hyaliner oder gar amyloider Entartung erinnerten. Die Hauptursache dieser starken Differenz gegenüber dem Oedem liess schon das unbewaffnete Auge erkennen: bei der Säure quoll vornehmlich die Fasermasse des Bindegewebes derart, dass gelegentlich die stark gequollenen dickeren Faserstränge ähnlich den Quarzadern eines vom Wasser ausgewaschenen Sandsteines an der Schnittfläche der Bindegewebsmasse hervortraten, während die Schwellung des einfachen Oedems hauptsächlich extrafibrillär gelegen ist und selbst bei starker Ausprägung die Bindegewebsfasern, namentlich an den Fascien, immer in ihrer vollen Zartheit erkennen lässt. Die mikroskopische Untersuchung, am besten am frischen Zupfpräparat angestellt, bringt in eindeutiger Weise eine Bestätigung dieses makroskopischen Befundes. Es bleibt kein Zweifel, dass die Säurequellung des Bindegewebes ganz vorwiegend eine Quellung der collagenen Fasermasse darstellt und sich dadurch scharf vom Oedem unterscheidet. Quellungen des Bindegewebes, die ein dem Oedem wirklich vergleichbares Bild darbieten, werden nicht durch die Säurewirkung nach Fischer erreicht. Von einer Erklärung des Oedems durch die Fischer'sche Säuretheorie kann daher nicht gesprochen werden.

Vom colloidchemischen Antagonismus der Fasermasse und der Grundsubstanz im Bindegewebe.

Durch die Ablehnung der Fischer'schen Theorie der colloidchemischen Pathogenität der Säure beim Oedem wird die Wichtigkeit, ja, die Nothwendigkeit der colloidchemischen Bearbeitung der Oedemfrage und allgemeiner der Probleme des physiologischen und pathologischen Wasserhaushaltes nicht berührt. Vielmehr sind gerade die Gründe, die zur Verwerfung jenes ersten colloidchemischen Erklärungsversuches geführt haben, dazu angethan, die Aufmerksamkeit auf die bislang vernachlässigte interfibrilläre Gewebsmasse, auf die „Grundsubstanz" oder wie sie bei anderer Art ihrer Ausbildung genannt wird, auf die „Kittsubstanz" des Bindegewebes zu richten. Denn sie ist es, die mit ihrer Masse das Hauptbett jener pathologischen Flüssigkeitsansammlung beim Oedem abgiebt. Schon physiologisch beherbergt sie den „Gewebssaft". „Derselbe bewegt sich in der Grundsubstanz und zwar, wenn diese weich ist wie

beim gallertigen und lockeren Bindegewebe, durch die ganze Masse derselben“ (Stöhr). Sofern man daran denkt, Quellungsvorgänge mehr activer Art von Seiten der intercellulären Bindegewebsmasse für die Entstehung der Oedeme mit verantwortlich zu machen, wird daher gerade diese Bindegewebssubstanz am ehesten als colloidchemisch betheiligt in Frage kommen.

Es galt daher, womöglich diese Grundsubstanz isolirt auf ihr colloidchemisches Verhalten in den verschiedenen Lösungen zu prüfen. Dabei hat der Begriff „Bindegewebsgrundsubstanz“ nicht streng im rein anatomischen Sinne gefasst werden können; vielmehr wird man zweckmässiger Weise unter ihm die Gesammtheit der intercellulären Masse des Bindegewebes verstehen, ausschliesslich der zu collagenen oder elastischen Fasern differenzirten Antheile und aller zum Gefässsystem gehörigen Gebilde. Die so definirte Grundsubstanz steht räumlich in engster Beziehung zu den capillaren Gefässen und dem Saftcanalsystem der Lymphe. Gerade wegen dieser innigen Durchmischung ist die präcise Trennung der Begriffe „Bindegewebsgrundsubstanz“ und „Gewebssaft“ sehr erschwert gewesen, und es sind lange von anatomischer wie von chemischer Seite Zweifel darüber laut geworden, ob überhaupt eine exact definirbare Grundsubstanz (= interfibrilläre Substanz) existirt. Es ist nun interessant, zu sehen, wie hier die technische Chemie, die wegen der wissenschaftlichen Behandlung der Fragen der Lederbearbeitung an diesem Thema sehr interessirt war, erst in der neuesten Zeit auf chemischem Wege zu den gleichen Resultaten gekommen ist, zu denen bereits 1876 W. Flemming auf Grund seiner histologischen Untersuchungen unter Zuhilfenahme von Quellungsbeobachtungen gelangen konnte. Die wichtigen, schon weit zurückliegenden Ergebnisse Flemming's lassen ein kurzes Citat[1]) angebracht erscheinen. „Der . . Raum aber zwischen den Fibrillenbündeln und, wo solche vorhanden sind, elastischen Fasern, ist überall ausgefüllt mit einer sehr fein granulirten, sehr schwach tingirten und mit dunklen Hämatoxylinniederschlägen durchsetzten Masse, welche in Continuität mit den Kernen und der diesen meist adnexen, stärker gefärbten und gleichmässig körnigen Zellsubstanz fortläuft (S. 397 u. 398)“. „Es lässt sich annehmen, dass diese Kittmassen, wie wir es von anderen derartigen Substanzen wissen, mucinhaltig sind und also durch Säureeinwirkung Gerinnung und damit Festigung erfahren; jedenfalls quellen sie nicht in der Säure, wie es die Fibrillen thun“[2]) (S. 416). In vorzüglicher Uebereinstimmung steht nun der nach langem Widerstreit der Meinungen 1909 von chemischer Seite gelieferte Beweis durch van Lier[3]), dass die interfibrilläre Substanz der Säugethierhaut ein Mucoid ist, jenem ähnlich, welches man aus Sehnen oder dem Nabelstrange erhält. Sie zeigt schwach saure Reaction, ist in Alkalien und verdünntem Kalkwasser löslich und wird durch Essigsäure gefällt.

---

1) Archiv f. mikroskop. Anatomie. Bd. 12. S. 391—512 (Beiträge zur Anatomie und Physiologie des Bindegewebes).

2) Der gesperrte Druck dieses Satzes findet sich nicht im Original.

3) Ledermarkt-Collegium Frankfurt 1909. S. 321.



Diese von zwei so verschiedenen Seiten erhobenen Feststellungen sind mir nicht allein wegen des in ihnen gegebenen Hinweises auf das verschiedene colloidchemische Verhalten von Grund- und Fasermasse des Bindegewebes werthvoll erschienen, sondern vor Allem auch deshalb, weil die aufgefundene Uebereinstimmung zwischen Bindegewebsgrundsubstanz und Nabelstranggewebssubstanz die Möglichkeit eines genaueren Studiums auch dieser colloidchemischen Erscheinungen zu gewähren versprach. Denn im Nabelschnurgewebe schien mir die Masse der Grundsubstanz hinreichend über die Zell- und Faserbestandtheile zu überwiegen, dass ich hoffen konnte, in Quellungsversuchen im Gesammtverhalten der Stücke die Eigenthümlichkeiten der Bindegewebsgrundsubstanzquellung ausgeprägt zu finden.

Zunächst habe ich das Verhalten zum Alkali und zur Säure geprüft. Auch sind in den Tabellen die Parallelwerthe für Aqua dest. beigefügt. Die zugehörigen Curven sind in den Fig. 19 und 20 gezeichnet.

Tabelle 20.

Versuche mit Säurewirkung (HCl).

a) an ganzen (cylindrischen) Stücken.

	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procent		
	anfangs	24 Std.	48 Std	24 Std.	48 Std.	
Aqu. dest.	0,51	2,30	2,47	351	384	cf. Curven.
1 : 1000 n	0,51	0,71	0,78	39	53	
1 : 500 n	0,50	0,87	0,93	74	86	
1 : 100 n	0,46	0,94	0,99	104	115	
1 : 50 n	0,45	0,75	0,78	66	73	
1 : 10 n	0,52	0,75	0,80	42	54	

b) an Stücken mit herauspräparirten Gefässen.

	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procent	
	anfangs	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.
Aqu. dest.	0,26	1,11	1,19	327	358
1 : 1000 n	0,38	0,43	0,43	39	39
1 : 500 n	0,38	0,61	0,68	61	76
1 : 100 n	0,34	0,57	0,58	68	71
1 : 50 n	0,39	0,55	0,56	41	44
1 : 10 n	0,39	0,54	0,55	38	41

Tabelle 21.

Versuche mit Alkaliwirkung (NaOH).

a) an ganzen (cylindrischen) Stücken.

	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procent		
	anfangs	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.	
Aqu. dest.	0,51	1,88	2,09	269	310	cf. Curven.
1 : 1000 n	0,50	2,10	2,15	320	330	
1 : 500 n	0,48	2,28	2,36	375	392	
1 : 100 n	0,46	1,23	1,37	167	176	
1 : 50 n	0,54	1,20	1,12	122	107	
1 : 10 n	0,45	0,76	0,70	69	55	

b) an Stücken mit herauspräparirten Gefässen.

	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procent	
	anfangs	24 Std.	48 Std	24 Std.	48 Std.
Aqu. dest.	0,34	1,33	1,39	291	309
1 : 1000 n	0,30	1,47	1,45	390	385
1 : 500 n	0,33	1,23	1,23	270	270
1 : 100 n	0,35	0,83	0,87	137	187
1 : 50 n	0,34	0,62	0,58	82	71
1 : 10 n	0,28	0,37	0,34	32	21

Das Nabelschnurgewebe quillt sonach äusserst stark in Alkalien, fast so stark auch in destillirtem Wasser. Die Curve der Säurewirkung liegt aber — ganz im Gegensatz zu den Messungen am Hautbindegewebe — in weitem Abstand unterhalb jener Curve für Wasser, und dabei ist mit Sicherheit noch die Säurequellung in der Grundsubstanz des Nabelschnurbindegewebes mit diesen Zahlen zu hoch bewerthet; denn auch in der Nabelschnur findet sich immerhin noch eine gewisse Menge von collagener Fasersubstanz und von Zellen, durch deren An-

wesenheit bei der Säurewirkung eine Verschiebung der Curven nach oben stattfinden muss. Unter Berücksichtigung dieser begründeten Correctur entsprechen aber die obigen Messungen an der Nabelschnur durchaus den von Flemming und van Lier festgestellten Eigenschaften der Bindegewebsgrundsubstanz, woraus für die Deutung der Ergebnisse mit einigem Recht entnommen werden darf, dass diesen Versuchen am Nabelschnurgewebe zugleich auch das colloidchemische Verhalten der Bindegewebsgrundsubstanz parallel geht. Das Verhalten des Nabelschnurgewebes zu einigen Salzlösungen ist bereits in einem früheren Abschnitt (s. Tabellen 7 u. 8) untersucht. Es konnte dort, ähnlich wie für das Hautbindegewebe in toto, auch für die Nabelschnur und sonach mit einiger Sicherheit zugleich für die den Vorgang der Nabelschnurquellung beherrschende Bindegewebsgrundsubstanz die Gültigkeit einer der Hofmeister'schen Scala nahestehenden Reihe festgestellt werden.

Zur Frage der Abhängigkeit von der Salzconcentration möge dagegen die folgende Messung einen ersten Beitrag liefern. Die Curve 21 (zu Tabelle 22, I) zeigt als allgemeine Richtung des Quellungsverhaltens eine Abnahme mit zunehmender Concentration und damit zugleich das Maximum bei Aqua destillata. Auch hier aber finden sich auffällige Unregelmässigkeiten der Curven, ähnlich wie sie schon oben (Seite 11, vergl. Curve 9) Gegenstand der Besprechung waren.

Tabelle 22.

NaCl-Lösungen variirter Concentration.

(Nabelschnurgewebe.)

	Nabelschnur I					Nabelschnur II				
	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procent		Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procent	
	anfangs	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.	anfangs	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.
Aqu. dest.	0,61	1,72	1,64	182	161	0,53	1,65	1,68	211	217
NaCl 0,1 pCt. . .	0,65	1,17	1,25	80	92	—	—	—	—	—
NaCl 0,2 pCt. . .	0,61	0,98	1,03	61	69	0,43	0,72	0,84	67	95
NaCl 0,3 pCt . .	0,55	0,89	0,94	62	71	—	—	—	—	—
NaCl 0,4 pCt. . .	0,68	1,24	1,32	82	94	0,46	0,74	0,88	61	91
NaCl 0,5 pCt. . .	0,50	0,78	0,89	56	78	0,63	0,86	0,98	37	56
NaCl 0,6 pCt. . .	0,57	0,94	1,04	65	83	0,50	0,73	0,88	46	76
NaCl 0,7 pCt. . .	0,70	1,24	1,40	77	100	0,41	0,66	0,85	61	107
NaCl 0,8 pCt. . .	0,52	0,80	0,84	54	61	0,41	0,63	0,82	54	100
NaCl 0,9 pCt. . .	0,63	1,05	0,96	67	53	0,42	0,65	0,84	56	100
NaCl 1,0 pCt. . .	0,68	1,12	0,87	65	28	0,42	0,64	0,85	52	102
NaCl 1,5 pCt. . .	0,64	1,04	0,98	62	53	—	—	—	—	—
NaCl 3,0 pCt. . .	0,67	1,07	1,26	60	88	—	—	—	—	—
Serum (Rind) . .	0,48	0,54	0,64	12	33	0,57	0,60	0,72	5	25

Wenn diese Resultate als eine Orientirung über das colloidchemische Verhalten der Bindegewebsgrundsubstanz gelten dürfen, so lag es nahe, demgegenüber auch die collagene Fasermasse des Bindegewebes möglichst isolirt auf ihre Quellungseigenthümlichkeiten zu prüfen. Hier bot die Sehne und Fascie ein bequem zugängliches, leidlich reines

Material, über dessen Quellungsbeeinflussung durch Säure, Alkali und Wasser die folgende Messung berichtet[1]):

Tabelle 23.

Versuche an Sehne.

	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procent	
	anfangs	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.
Aqu. dest. . . .	0,66	0,78	0,86	18	30
1 : 1000 n HCl .	0,75	0,94	0,97	21	30
1 : 500 n HCl .	0,75	2,31	2,72	208	263
1 : 100 n HCl .	0,66	4,29	6,03	550	814
1 : 50 n HCl .	0,66	5,38	6,11	715	826
1 : 10 n HCl .	0,65	2,99	3,35	360	415
Aqu. dest. . . .	1,03	1,31	1,30	27	26
1 : 1000 n NaOH	0,77	0,94	1,05	22	36
1 : 500 n NaOH	0,80	1,29	1,38	61	72
1 : 100 n NaOH	0,76	1,55	1,50	105	97
1 : 50 n NaOH	0,65	2,13	1,89	229	190
1 : 10 n NaOH	0,64	1,81	1,95	183	205

Versuche an Fascie.

	anfangs	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.
Aqu. dest. . . .	0,68	0,68	0,77	± 0	—
1 : 1000 n HCl .	0,50	2,46	2,63	392	—
1 : 1000 n NaOH	0,58	0,58	0,74	± 0	—

Diese Daten (vergl. Fig. 22 und 23) zeigen für das colloidchemische Verhalten der collagenen Substanz ganz gewaltige Ausschläge. Aber doch müssen wir wiederum mit Nothwendigkeit schliessen, dass sie hinsichtlich der Grösse noch hinter der Wirklichkeit zurückstehen. Denn auch das Fascien- und Sehnengewebe ist nicht frei von „Grundsubstanz“ oder wie hier die Nomenclatur zu lauten pflegt, von „Kittsubstanz“. Durch die Anwesenheit dieser offenbar antagonistisch quellenden Beimengungen muss hier wie oben bei den Nabelschnurquellungen die Ausbildung der wirklichen extremen Werthe verhindert werden. Für die sehr hohen Grade der Quellungen fällt dieser Messungsfehler relativ wenig ins Gewicht; aber mit der Abnahme der Werthe muss er eine schnell zunehmende Bedeutung erlangen. Denn schon die minimale Beimengung einer enorm stark quellenden Substanz zu einer nicht quellenden Masse muss bei unserer Methode der vergleichenden Wägungen der Gesammtmasse dazu führen, dass die Constanz im Gewicht der Hauptmasse unerkannt bleibt, ja, es kann bei den kleinen Werthen leicht der Fall eintreten, dass sogar statt einer thatsächlichen Entquellung geringe Grade der Quellung vorgetäuscht werden. Die Richtung dieses Fehlers aber ist bekannt, und wir werden gut thun, ebenso wie oben bei der Grundsubstanz für die Säurewirkung, so auch hier bei der collagenen Masse für das Alkali nur von bedingt

1) Bezüglich des Verhaltens der elastischen Fasern sei auf die Untersuchungen von E. Hauberrisser und Fr. Schönfeld (Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 71. 102. 1913) verwiesen, die erst während der Correctur Berücksichtigung finden konnten. Die Giltigkeit der Hofmeister'schen Anionenreihe wurde auch von diesen Autoren aufgefunden.



gültigen Werthen zu sprechen, die einer aus den Quellungsversuchen nicht zu bestimmenden Reducirung zu ihrer Correctur bedürfen. Für die Bindegewebsgrundsubstanz aber besteht glücklicher Weise die Möglichkeit, aus den Erfahrungen der Chemie und der Histologie die hier erforderliche Ergänzung zu gewinnen. So ist von van Lier chemisch für die von ihm isolirte Grundsubstanz bei der Säurewirkung eine Entquellung und Gerinnung constatirt, was mit den älteren mikroskopischen Befunden Flemming's über die Säuregerinnung der „Kittsubstanz“ in schönster Uebereinstimmung steht. Von der collagenen Masse im Alkali aber wissen wir beim Fehlen solcher ergänzenden Untersuchungen am reinen Material nicht mehr, als dass sicher die Quellung im alkalischen Medium minimal ist, nicht aber ob auch sie in eine Entquellung und Gerinnung übergeht.

Noch eine besondere Eigenthümlichkeit unserer letzten Curven sei hervorgehoben. Es ist die im Vergleich zu den vorhergehenden Messungen am Unterhautbindegewebe so überaus auffällige Verstärkung der Quellungsausschläge. Während früher z. B. Säurequellungen bis zu den Beträgen von ca. 200 pCt. gefunden wurden, steigt ihr Werth in der letzten Curve bis zur erstaunlichen Höhe von über 800 pCt. an, sodass sogar in den Zeichnungen zum Unterbringen der Curven eine vierfache Verkleinerung des Maassstabes der Höhenscala nothwendig wurde. Die Ursache liegt im Versuch begründet. Denn als Folge des Ausschlusses der Beimengungen mit abweichendem, resp. entgegengesetztem colloidchemischem Verhalten, d. h. als Folge der zunehmenden Einheitlichkeit des untersuchten Materials, tritt eben nicht nur eine reinere, sondern auch eine stärkere Ausprägung der betreffenden Quellungswerthe in den Resultaten der summarischen Wägung zu Tage. Diese Verstärkung wird um so ausgesprochener sein können, je mehr in der zuvor gemessenen Mischmasse Substanzen conträren Verhaltens miteinander vermengt enthalten waren.

Im Bindegewebe nun ist der Gegensatz im Verhalten seiner beiden Hauptbestandtheile, der Grundsubstanz und der collagenen Masse, geradezu frappant (vgl. namentlich Fig. 19 und 20 mit Fig. 22 und 23!). Hier gelten nach Vorstehendem die folgenden Sätze:

Die Grundsubstanz zeigt in Alkalien eine sehr starke Quellung, in Säuren tritt dagegen eine Entquellung bis Gerinnung ein.

Gerade umgekehrt quillt die collagene Masse in der Säure enorm stark auf und zeigt im Alkali den Tiefstand seines Wassergehaltes.

Das Verhalten dem destillirten Wasser gegenüber ist ebenso conträr. Die Grundsubstanz zeigt enorme Aufquellung, die collagene Masse Tiefstand des Wassergehalts bis zur Gerinnung[1]).

1) Auch beim Aqua dest. gilt in der Tabelle 23 die Nothwendigkeit einer gleichgerichteten Correctur wie für die Alkaliwerthe. Das Statthaben einer Gerinnung der collagenen Masse im Aqua dest. ist gelegentlich früherer Versuche (siehe S. 17) bereits constatirt.



Auch die Salzwirkungen scheinen noch, wenigstens zum Theil, in diesen Antagonismus eingeschlossen zu sein. Denn im Allgemeinen herrscht, zumal für die niedrigsten Concentrationsbreiten deutlich erkennbar, mit der Zunahme des Salzgehaltes für die Grundsubstanz eine Abnahme der Quellung, für die collagene Masse dagegen ein Anstieg der Quellung vor, wie in Fig. 24 der Vergleich der Curven der Nabelschnurquellung (entnommen aus Fig. 21) mit den nachstehenden Resultaten am collagenen Gewebe (Sehne) erkennen lässt.

Tabelle 24.

Collagenquellung bei variirtem NaCl-Gehalt.

(Achillessehne.)

	Gewicht in Gramm			Gewichtszunahme in Procent	
	anfangs	24 Std.	48 Std.	24 Std.	48 Std.
Aqu. dest.	0,56	0,88	1,02	57	82
NaCl 0,2 pCt. . .	0,77	1,11	1,28	44	66
NaCl 0,4 pCt. . .	0,62	0,97	1,09	56	76
NaCl 0,6 pCt. . .	0,68	1,04	1,16	53	71
NaCl 0,8 pCt. . .	0,59	0,93	1,06	58	80
NaCl 1,0 pCt. . .	0,67	1,28	1,41	91	110
NaCl 3,0 pCt. . .	0,60	1,25	1,42	108	137

Eine vergleichende Untersuchung der Grundmasse und des Collagens betreffs der Reihenordnung der Salze zur Hofmeister'schen Scala steht noch aus.

Die Thatsache, dass das Bindegewebe beim Menschen und anscheinend ebenso bei der grösseren Zahl aller höheren Thiere aus zwei colloidchemisch so verschiedenartigen und doch gerade in ihren Besonderheiten spiegelbildlich sich weitgehend deckenden Substanzen aufgebaut ist, verdient sicher eine aufmerksame Beachtung. Denn nach mehreren Richtungen hin wird sich eine derartig zusammengesetzte Masse gegenüber einem einheitlichen Substrat colloidchemisch auszeichnen. Die grössere Mannigfaltigkeit der möglichen Erscheinungen darf als erste, fast selbstverständliche Folge gelten. Wenn aber zwei Colloide, jedes nach seiner Art für die Beeinflussung geeignet abgestimmt, nebeneinander wirken, ist zugleich eine Ausdehnung der colloidchemischen Empfindlichkeit auf eine grössere Zahl von Einflüssen möglich. So ist im Bindegewebe die Grundsubstanz zur Quellungsaufnahme alkalischer Flüssigkeiten, die Fasermasse dagegen zur Vollsaugung mit saurer Lösung äusserst geeignet, und ähnlich sich ergänzend nimmt die Grundsubstanz vorzugsweise die verdünnteren Salzlösungen, die collagene Masse dagegen besser die concentrirteren Salzlösungen auf, sodass man zu der Auffassung gelangen kann, als seien für die wichtigsten Arten der im Körper vorkommenden Schwankungen der Säftezusammensetzung beim Aufbau des Bindegewebes jeweilig besondere colloidchemisch-empfindliche Recipienten vorgesehen. Der dritte, vielleicht mehr versteckt gelegene, aber darum nicht unwesentliche Vorzug dieser Baumaterialienmischung des Bindegewebes ist in der fast wunderbaren Vereinigung der

grösstmöglichsten Quellungsausschläge mit dem Prinzip der Sparsamkeit im Wasserbedarf gelegen. Denn der ausserordentlich weitgehende Antagonismus der Componenten bezüglich der Quellung und Entquellung bringt es mit sich, dass bei allen Quellungsänderungen ein gut Theil des Wasserbedarfs des einen Antheils von dem freiwerdenden Quellungswasser des anderen gedeckt werden kann. Das Prinzip ist derart, dass bei idealer Betrachtung ein jeder, sogar der grösste Quellungsausschlag der beiden Einzelsubstanzen in völliger Unabhängigkeit vom dargebotenen Aussenwasser würde erfolgen können. Denn falls die Massenverhältnisse der beiden colloiden Substanzen so zueinander abgestuft sind, dass die jeweilige Quellung der einen Substanz genau spiegelbildlich der Entquellung der anderen entspricht, so muss eine jede, sei es kleinste oder grösste Quellungsänderung, den Wasserbedarf im System selbst finden. In solcher mathematisch idealen Ausprägung ist dies Prinzip sicherlich nicht beim Bindegewebe verwirklicht. Eine absolute Constanz des Wassergehaltes dieses Gewebes dürfte auch schwerlich den Bedürfnissen des Körpers entsprechen. Immerhin aber wird es notwendig sein, im Körper, zumal bei dem topographisch sehr wechselreichen Mengenverhältniss dieser beiden antagonistischen Bindegewebssubstanzen, dieses interessante und möglicher Weise auch neue Perspektiven[1]) eröffnende Princip bei der Behandlung der Fragen des Wasser-, Salz- und Säureausgleiches in seiner Eigenart zu beachten. Eine schematische Skizze kann dabei sehr den Ueberblick erleichtern (Fig. 25). Die verschiedenen Quellungsgrade der beiden concurrirenden Substanzen (Bindegewebsgrundsubstanz und Collagen) seien graphisch an zwei Keilfiguren wiedergegeben, wobei die breiten Antheile der Keilbasis jedes Mal die starke Quellung, die Keilspitzen dagegen die minimale Quellung resp. die Entquellung bedeuten sollen. Die einwirkenden Agentien sind seitlich verzeichnet. Um die Reihenfolge derselben einheitlich für beide Keile geben zu können, ist die Umstellung des einen Keils auf seine Spitze erfolgt. Damit ist die Figur geeignet, bequem die gewünschten Aufschlüsse zu vermitteln: sie zeigt uns vergleichend den Quellungsgrad jeder der beiden Substanzen bei der Säure, bei concentrirten und verdünnten Salzlösungen, sowie beim Alkali und destillirten Wasser; sie unterrichtet uns ferner durch Pfeile über die jedesmalige Richtung der Wasserbewegung und zeigt zudem instructiv das complementäre Verhalten der beiden Massen, welches die Grundlage jenes Princips der Sparsamkeit im colloidchemischen Wasserbedarf bildet.

Zweifellos liegt die Annahme nahe, dass die hier untersuchte Quellwirkung der Bindegewebssubstanzen, besonders auch das im letzten Abschnitt charakterisirte, so kunstreich angelegte System ineinander greifender Colloidwirkungen im Körper eine Verwerthung findet. Der Versuch, hier eine experimentell begründete Antwort zu finden, sei den weiteren Arbeiten vorbehalten.

1) So könnte z. B. daran gedacht werden, dass das Mischungsverhältniss der antagonistischen Bindegewebscomponenten ein Moment abgebe für den offenbar verschiedenen Grad der Disposition zu Oedemen bei verschiedenen Bindegewebsbezirken.

II.

Aus der Königl. medicinischen Universitäts-Poliklinik zu Halle a. S.
(Director: Prof. Dr. Mohr).

Versuche über die Beeinflussung des Elektrocardiogramms durch hydriatische Proceduren.

Von

Dr. **Hermann Jastrowitz,**
Assistenzarzt.

Wenn auch zahlreiche Untersuchungen sich mit dem Einfluss hydrotherapeutischer Maassnahmen auf den Kreislauf befassen, so ist es bisher nicht möglich gewesen, die Einwirkung auf den Herzmuskel selbst festzustellen. Zwar giebt ein Factor der klinischen Analyse, nämlich der Blutdruck, einen gewissen Anhaltspunkt hierfür, jedoch ist dieser in zu hohem Maasse abhängig von dem Widerstand der Gefässe, um einen Maasstab für die Beeinflussung des Herzmuskels abzugeben. Complicirt wird die Frage weiterhin dadurch, dass die hydrotherapeutischen Maassnahmen, welche bald eine energische Contraction, bald eine Dilatation der Gefässwände oder häufig, wie ganz kalte Proceduren, kurz hintereinander einen Wechsel im Gefässtonus und damit im Widerstand des gesammten Querschnitts des Gefässsystems auslösen, von erheblichen, sich rasch wieder ausgleichenden Schwankungen des Blutdrucks begleitet sind. So kommt es, dass man vielfach, namentlich bei den älteren Autoren, Widersprüchen über diesen Gegenstand begegnet. Dies gilt namentlich auch für die heissen Proceduren.

Zusammenfassend hat O. Müller dann dieses Thema behandelt (Arch. f. klin. Med., 1902, Bd. 74, S. 316). Er konnte feststellen, dass im Bade allen Proceduren ein gemeinsamer Anstieg entspräche, dass jedoch die warmen und indifferenten Bäder auf diese primäre Erhöhung eine secundäre Erniedrigung folgen liessen, während bei den kalten und heissen Proceduren zwar eine gewisse Erniedrigung der zuerst einsetzenden Erhöhung folge, jedoch der Blutdruck gegen Ende des Bades trotzdem über die Norm erhöht bliebe. Weiterhin weist dieser Autor darauf hin, dass ein Unterschied in der Reaction zwischen jugendlichen Personen, sowie schwächlichen und älteren Leuten, die sich im Stadium der Präsklerose befinden, besteht, und dass diese letztere Gruppe von Individuen, namentlich auf heisse Proceduren ganz anders reagiren wie kräftige, gesunde Personen.

Ferner wissen wir, dass der zeitige Verlauf des Pulses durch Wärme verkürzt, durch Kälte dagegen verlängert und die Schlagzahl vermindert wird (Langendorf, Pflüger's Arch., Bd. 66, S. 355), ebenso hat die Abkühlung des Herzens einen Einfluss auf den Ablauf der Herzrevolution, nämlich eine erhebliche Verlängerung des Latenzstadiums zur Folge.

(cf. Biedermann, Elektrophysiologie, I. Theil, S. 85 und Waller u. Reid, Philosoph. Transact., 1887, Bd. 178, cit. nach Matthes, Hydrotherapie, Jena 1903).

Durch das Elektrocardiogramm, wie es von Kraus in die Klinik eingeführt worden ist, haben wir eine neue Untersuchungsmethode erhalten, die uns über den Ablauf der Erregung des Herzmuskels unterrichtet und uns dadurch ein gewisses Aequivalent für den Contractionsablauf selbst giebt. Es sind auch bereits Versuche gemacht worden, aus dem Verhalten der elektrographischen Curve Schlüsse zu ziehen auf den Einfluss der Bäder (Rheinboldt u. Goldbaum, Zeitschr. f. Pathol. u. Ther., Bd. 8, S. 336). Im wesentlichen ergab sich bei ihren Untersuchungen, dass heisse Bäder die Höhe beider Zacken vergrösserten, kühle dagegen I erniedrigten und F erhöhten. Weitere Versuche hat in dieser Richtung Waledinsky (Zeitschr. f. phys. u. diät. Ther., 1913, Bd. 17, S. 18) unternommen; er untersuchte den Einfluss von CO_2-Bädern auf das Elektrocardiogramm an Kaninchen bei Ableitung von Speiseröhre und Mastdarm mit Hülfe des Bock-Thomaschen Apparates. Er fand eine Abnahme der Höhe der Zacken, namentlich bei den ersten Bädern, die weiterhin ausblieb. Hinzugefügt sei, dass in einer weiteren Untersuchung Rheinboldt (Zeitschr. f. Baln. u. Klim., Jahrg. 4, No. 23) auf experimentellem Wege eine Abnahme der Zackenhöhe auch durch Sauerstoffbäder constatiren konnte.

Die Schwierigkeit, die solchen Versuchen entgegensteht, ist keine geringe. So wissen wir durch O. Müller, dass die Veränderungen des Blutdrucks sehr bald nach Ablauf des Bades, spätestens wohl nach 1 Stunde, wieder zur Norm zurückgekehrt sind. Man wird also, wenn möglich, im Bade, bezw. möglichst bald nachher die Untersuchungen anstellen müssen; denn genau so gut wie der Zustand der Gefässe nach einem gewissen Intervall nach der Procedur, so wird auch der des Herzens zum früheren Zustand zurückkehren, und man wird eine Beeinflussung durch das Bad längere Zeit nach Ablauf desselben im Elektrocardiogramm nicht mehr wahrnehmen können. Diese Schwierigkeit ist von Rheinboldt und Goldbaum sehr wohl erkannt worden und sie haben mit Hülfe eines hierfür besonders construirten Gummiärmels im Bade solche Versuche auszuführen gesucht. Jedoch waren, wie diese Autoren selbst zugeben, ihre Resultate nicht völlig zufriedenstellend, weil man einem Kranken im Bade kaum die für die Aufnahme des Elektrocardiogramms nothwendige ruhige Körperstellung zu geben vermag. So haben sie sich in den weiteren Versuchen lediglich auf die Aufnahme nach dem Bade beschränkt.

Aus diesem Grunde geben auch die folgenden Versuche lediglich den Einfluss der einzelnen Proceduren auf die elektrographische Curve nach dem Bade an. Aber auch hier ist man vor Fehlerquellen nicht sicher; denn schon ein längeres Abwarten muss das Untersuchungsresultat beeinträchtigen. Bei der sofortigen Aufnahme nach dem Bade kommt eine Reihe weiterer Momente hinzu. Die psychische Erregung, die mit der Unterbrechung der Procedur, dem Abtrocknen etc. verbunden ist, ist an sich geeignet, eine Beeinflussung des Elektrocardiogramms auszulösen;

hierzu kommen die bei der nicht immer völlig zu vermeidenden Abkühlung eintretenden Contractionen der Musculi arrectores pilorum und bei stärkerem Kältegefühl des Kranken ein Wogen der Körpermusculatur. Hierdurch kann das Bild der Curve bis zur Unkenntlichkeit entstellt werden. Eine weitere Schwierigkeit besteht endlich darin, dass das Elektrocardiogramm an sich bei demselben Individuum gewissen Schwankungen unterliegt.

Für die Bewerthung der ganzen Untersuchungsmethode ist weiterhin zu beachten, dass neben der von Kraus und Nikolai aufgestellten, wohl allgemeiner verbreiteten Anschauung über die Bedeutung des Kammerelektrocardiogramms, nach welcher uns letzteres ein Bild des Contractionsablaufs in den Ventrikeln giebt, eine andere Theorie von August Hoffmann (Deutsche med. Wochenschr., 1912, No. 33) entgegen steht, nach der das Kammerelektrocardiogramm lediglich die Combination zweier entgegengesetzter diphasischer Stromschwankungen darstellt, durch die der Reiz im Herzen gradlinig fortgeleitet werde. Weiterhin weist Hoffmann darauf hin, dass der Actionsstrom des Herzens von seiner Contractionsstärke zum Theil unabhängig sei. Auf Grund dieser Erwägungen seien Rückschlüsse aus der Form des Elektrocardiogramms auf die Contractionsstärke nur mit Vorsicht zu bewerthen. Erschwerend fällt hier weiterhin ins Gewicht, dass verschiedene Individuen je nach der Lage des Herzens Verschiedenheiten in der Form des Elektrocardiogramms zeigen. Dieser letzten Schwierigkeit ist hier dadurch aus dem Wege gegangen, dass die Versuche lediglich an 2 Personen angestellt wurden. Bezüglich der Bewerthung der Zackenhöhe als Maass der Contractionsenergie des Herzens konnten aus der Constanz der Reaction immerhin gewisse Schlüsse auf die Einwirkung der geprüften Proceduren auf das Herz gezogen werden. Wenn auch an sich nicht die Höhe der Zacken der Contractionsenergie des Muskels in jedem Fall entsprechen mag, so wird man doch ohne weiteres zugeben, dass der Ausschlag bei einer Myocardschädigung gegenüber einem normalen Elektrocardiogramm, ceteris paribus aufgenommen, sehr klein ist. In ähnlicher Weise dürfte wohl eine, wenn auch an sich nicht sehr grosse, so doch constante Reaction der Elektrocardiogrammzacken bei derselben Versuchsperson, durch denselben thermischen Eingriff ausgelöst, einer Veränderung in der Intensität des Contractionsablaufes im Myocard entsprechen.

Was die Anordnung der Versuche selbst anlangt, so war diese ähnlich der von Rheinboldt und Goldbaum. Die Aufnahmewannen befanden sich in dem Raum, in welchem die Procedur ertheilt wurde oder im Nebenraum, wenn diese, wie elektrische Heissluftbäder, Dampfbäder, Douchen in dem Versuchsraume, selbst nicht vorgenommen werden konnten. Neben der Aufnahme des Elektrocardiogramms wurde auch Pulszahl und Blutdruck registrirt, um weitere Vergleichsdaten für die Herzaction zu erhalten. Da naturgemäss nicht gleichzeitig alle diese Registrirungen vorgenommen werden konnten, sind die Zeitangaben nach dem Bade nicht völlig exacte, sondern nur ungefähre. Gewöhnlich wurde so vorgegangen, dass zuerst der Puls gezählt, dann das Elektrocardiogramm aufgenommen und zum Schluss der Blutdruck gemessen wurde.

Bei den Messungen wurde jeweils als Ausgangspunkt die Basis der J-Zacke gewählt. Die Messungen wurden mit dem Cirkel ausgeführt und auf Coordinatenpapier $^1/_2$ mm genau übertragen. Von einer Messung der A-Zacke habe ich Abstand genommen, da die Ergebnisse von Rheinboldt und Goldbaum hierzu nicht ermunterten.

Aus dem obengenannten Grunde der verschiedenen individuellen Reactionsfähigkeit und einem weiteren, der in dem Mangel an für die vorliegenden Zwecke geeigneten poliklinischen Patienten gelegen ist, wurden die Untersuchungen an zwei gesunden Personen ausgeführt. Es wurden für diese Zwecke zwei Typen herausgegriffen, die dem Alter (24 und 46 Jahre) nach gewissermaassen die obere und untere Grenze für die Anwendung hydriatischer Proceduren darstellen. Für eine Serie mehrerer Versuche hat sich in dankenswerther Weise Herr Medicinalpractikant B. zur Verfügung gestellt, der ausser leicht gesteigerter, vasomotorischer Erregbarkeit keinen positiven Befund bot; auch die zweite Versuchsperson, D., ein 46jähriger poliklinischer Patient, ist als herzgesund zu betrachten.

Ferner sei bemerkt, dass auf möglichste Gleichheit der Aichung innerhalb des einzelnen Versuches geachtet wurde. Bekanntlich ändert sich mit der Fadenspannung das Verhältniss J : F in dem Sinne, dass F auch relativ um so grösser wird, je schwächer dieselbe ist, d. h. je grösser der Ausschlag bei der Aichungscurve ist. Diese Veränderung könnte natürlich weit beträchtlicher sein als diejenige, welche durch eine hydriatische Procedur erwartet werden kann.

Es sind daher nur Versuche verwerthet worden, in denen die Aichung der einzelnen Curven um höchstens 3 mm differirte. Dieses Moment wird allerdings nur bei gleichsinniger Aenderung der Aichung und der Zackenhöhe und selbst hier blos dann ins Gewicht fallen, wenn die Höhendifferenz der Zacken relativ kleiner als die Differenz der Aichung ist. Aber auch da, wo diese Grenze gestreift wird (nur Versuch 10 und 11) wird dieser Mangel bei der Beurtheilung des Resultates durch die ungleichsinnige Veränderung von J und F bezw. durch das analoge Verhalten der 3. Versuchscurve bei der ursprünglichen Aichung compensirt. Endlich sei noch angeführt, dass die mitgetheilten Zahlen das Mittel aus mindestens 10 ausgemessenen Zacken darstellen.

Bei der Auswahl der zu prüfenden Proceduren sind einmal extremere, näher an der Grenze der therapeutischen Anwendbarkeit gelegene Temperaturen gewählt worden, als dies von den früheren Autoren geschehen ist; weiterhin sind Badeformen berücksichtigt worden, die, wie Douchen, Abreibungen, Dampfbäder bisher in dieser Hinsicht nicht untersucht worden sind.

Es sind zunächst eine Reihe kürzerer Proceduren geprüft worden, und zwar Abreibungen und Douchen, bei denen der mechanische Reiz sich mit dem thermischen vergesellschaftet und beide in gleicher Weise eine blutdrucksteigernde Wirkung ausüben. Die Procedur wurde applicirt bis zum Eintritt der deutlichen Reaction, worauf dann eine oberflächliche Abtrocknung vorgenommen wurde. Es sind Strahldouchen, Regendouchen und Abreibungen in Anwendung gebracht worden. Die Reaction war keineswegs stets eine gleichsinnige. Bei den Abreibungen, welche nur an der älteren Person (D.) ausgeführt wurden, tritt dies schon hervor. Bei der

ersten eine Erhöhung beider Zacken, bei der zweiten eine Abnahme. Fast ausnahmslos steigernd wirken auf die Zackenhöhe die Strahldouchen. Nur in einem Versuch ist der Werth von J und F practisch der gleiche geblieben (Versuch 7). Bei den drei übrigen Proceduren dieser Art war eine Erhöhung der Zacken zu verzeichnen und eine geringe Abnahme des Quotienten J : F. Nachdem von Rheinboldt und Goldbaum die indifferenten und kühlen Bäder eingehend studirt worden sind, habe ich den Versuch gemacht, auch ganz kalte Proceduren und zwar Bäder von 13—16° bei einer Dauer von 4—6 Minuten heranzuziehen. Diese Versuche konnten nur an der jüngeren Versuchsperson (B.) ausgeführt werden. Hier besteht im Allgemeinen eine Tendenz zur Abnahme der Zacken, eine Zunahme lässt sich nur bei der F-Zacke in 2 Fällen constatiren. Dadurch, dass die J-Zacke abnimmt und zwar mehr als die F-Zacke (Versuch 9), oder dass die F-Zacke zunimmt, wird ein Absinken des Ventrikel-Quotienten erzielt.

Beim kohlensauren Bad liess sich eine einheitliche Reaction der Electrocardiogrammcurve nicht in demselben Maasse erzielen. Meist bestand auch hier eine Abnahme der Zackenhöhe, welche noch 15 Minuten nach dem Bad erkenntlich war. Nur in einem Falle folgte eine Zunahme der Höhe von J und F nach dem Bad (Versuch 12). Auch Rheinboldt und Goldbaum, sowie Waledinsky fanden nach CO_2-Bädern eine ebensolche Senkung der Zacken. Im Gegensatz hierzu besteht nach den ersteren Autoren, wie schon oben erwähnt, im Bade selbst nach anfänglicher Senkung eine Tendenz zur Steigerung der Zackenhöhe.

Es wurde weiterhin an die Prüfung der heissen Proceduren herangetreten. Hier konnten im Wesentlichen die Versuche von Rheinboldt und Goldbaum bestätigt werden. Zunächst wurden 2 heisse Bäder der einen Versuchsperson verabfolgt. Das Resultat war hier allerdings ein Absinken der Zacken unmittelbar nach dem Bade, was auch noch geraume Zeit nachher in derselben Intensität nachweisbar war.

Eine zweite Gruppe bilden die elektrischen Heissluftbäder. Es sind dies die extremsten Proceduren, die hier angewandt wurden, wie dies aus den Protokollen ersichtlich ist. Sie sind den Versuchspersonen mit und ohne Wasserzufuhr verabfolgt worden. Der Erfolg war sowohl hinsichtlich der Toleranz wie der Beeinflussung des Elektrocardiogramms ein verschiedener. Ohne Wasserzufuhr Heraufschnellen des Pulses fast bis zum Collaps, während mit Wasserzufuhr diese energischen Eingriffe gut vertragen wurden. In beiden Fällen mehr oder weniger Blutdrucksenkung. Im Allgemeinen zeigt sich bei ihnen eine Tendenz zur Steigerung der Höhe der J-Zacke nach dem Bade (Versuche 17, 18, 19, 21), die von verschiedener Intensität ist und verschieden lange anhält. Für die F-Zacke konnte ein constantes Verhalten nicht gefunden werden. Es zeigt sich bald eine Tendenz zum Steigen (Versuch 17), bald eine solche zum Sinken (Versuch 18, 21). Versuch 20 zeigt ein starkes Absinken nach dem Bade, das wegen des hier drohenden Collapses abgebrochen werden musste, was immerhin als bemerkenswerth registrirt werden muss.

Den Abschluss der heissen Bäder bildeten Dampfbäder. Mir war es leider nicht möglich, dieselben sehr hoch zu temperiren. Die Tempe-



ratur in dem mit Dampf gefüllten Raume betrug nur 38—40°. Es wurde der nöthige Dampf hierzu der Heizung der klinischen Institute entnommen. Bei möglichst gut verschlossenen Thüren und Fenstern wurde der ganze Raum dann mit Dampf gefüllt, und auf diese Weise eine Art russisches Bad improvisirt. Hier zeigte sich durchweg eine Tendenz zum Anstieg der Zacken, und zwar eindeutig in Versuch 23 und 24; in Versuch 22 stieg die J-Zacke unmittelbar nach dem Bade, und in Versuch 25 erst 15 Minuten nach demselben, während die F-Zacke in beiden Fällen eine Abnahme zeigte. Hinzugefügt sei noch, dass alle heissen Proceduren einen irgendwie einheitlichen Einfluss auf den Ventrikelquotienten nicht erkennen liessen.

Es seien nun noch kurz einige Worte über den Blutdruck und den Factor J : F angefügt. Nach Linetzky (Diese Zeitschrift, Bd. 9, S. 669) und Rehfisch (Diese Zeitschrift, 1911, Bd. 9, S. 716) besteht insofern ein umgekehrter Parallelismus zwischen Blutdruck und den Zacken J und F, als J bei hohem Blutdruck gross, bei niederem Blutdruck klein, während F umgekehrt bei hohem Blutdruck klein und bei niederem Blutdruck gross ist, sodass der Quotient J : F mit dem Blutdruck steigt und sinkt. Für die hydriatischen Proceduren scheint dieser Parallelismus nicht zu bestehen, vielmehr dürfte gerade das umgekehrte Verhalten zutreffen: Steigen des Blutdrucks, Sinken des Ventrikelquotienten. So z. B. ist in Versuch 4 (Strahldouche) der Blutdruck um 17 mm, in Versuch 8 (kaltes Bad) um 32 mm gestiegen. Im ersteren Falle hat J : F nicht sehr erheblich abgenommen, im letzterem Falle dagegen in sehr beträchtlichem Grade, weil eine ungleichsinnige Reaction beider Zacken (Zunahme von F, Abnahme von J) vorhanden war, und erstere relativ stärker als letztere war. Aehnlich ist das Verhalten in Versuch 10 (22 mm Blutdrucksteigerung). Auch die Kohlensäurebäder lassen ein ähnliches Verhalten, wenn dies auch nicht so ausgesprochen ist, erkennen (cf. Versuche 11 bis 14). Allgemein beruht dieses gegensätzliche Verhalten von Ventrikelquotient und Blutdruck bei kalten Proceduren darauf, dass in den Fällen, in welchen eine Abnahme der Zackenhöhe zu verzeichnen ist, J hierbei stärker betroffen wird als F, dass in den übrigen Fällen entweder F allein zunimmt oder, wenn ausnahmsweise eine Zunahme nach dem Bade beider Zacken zu constatiren ist, dies bei F in stärkerem Maasse als bei J der Fall ist.

Im Gegensatz zu diesen Versuchen mit Blutdrucksteigerung lässt sich bei Abnahme derselben ein constantes Verhalten des Factors J : F nicht feststellen. Hingewiesen sei noch darauf, dass in den Fällen, in denen eine Tendenz zum Absinken bei dem Ventrikelquotienten besteht, dieselbe länger anhält als die Blutdrucksteigerung. Dies scheint insofern wichtig, als einmal daraus hervorgeht, dass normaler Weise Blutdruck und Ventrikelquotient von einander unabhängig sind. Wie der Parallelismus zwischen Blutdruck und Ventrikelquotient bei Herzmitteln ist, wissen wir nicht. Dagegen haben im Thierexperiment Bickel und Tsividis (Biochem. Zeitschr., 1912, Bd. 45) unter Digitaliseinfluss eine Tendenz zur Zackenvergrösserung bei kleineren Dosen festgestellt, und dasselbe konnte Bickel und Pawloff (Biochem. Zeitschr., 1913, Bd. 48) an einer Reihe anderer



Vers.-No.	Versuchsperson	Procedur	Zeit	Puls	Blut-Dr.	Aich. mm	J mm	F mm	J:F	Differenz J	Differenz F	Differenz J:F
1	D.	Abreibung (17°)	vor dem Bad	88	125	20	9,6	5,1	1,9	—	—	—
	"	" "	17 Min. nach d. Bad	84	130	17	10,6	5,8	1,8	+ 1,0	+ 0,7	+ 0,1
2	D.	Abreibung (15°)	vor dem Bad	92	140	19	12,6	6,0	2,1	—	—	—
	"	" "	unmittelb. n. d. Bad	104	125	18	11,3	5,3	2,1	— 1,3	— 0,7	± 0
	"	" "	17 Min. nach d. Bad	80	138	20	11,0	5,2	2,1	— 1,6	— 0,8	± 0
3	B.	Strahldouche (15°) 5 Min.	vor dem Bad	76	125	32	17,9	8,3	2,2	—	—	—
	"	" " "	unmittelb. n. d. Bad	68	135	33,5	17,9	9,3	1,9	± 0	+ 1,0	— 0,3
	"	" " "	15 Min. nach d. Bad	72	132	31,5	18,7	9,5	2,0	+ 0,8	+ 1,2	— 0,2
4	D.	Strahldouche (14°) 3 Min.	vor dem Bad	80	125	18	9,0	4,7	2,0	—	—	—
	"	" " "	unmittelb. n. d. Bad	96	142	19,0	10,3	5,4	1,9	+ 1,3	+ 0,7	— 0,1
	"	" " "	17 Min. nach d. Bad	76	123	17,5	9,8	5,7	1,7	+ 0,8	+ 1,0	— 0,3
5	B.	Strahldouche (16°) 5 Min.	vor dem Bad	80	130	30	16,2	10,3	1,6	—	—	—
	"	" " "	unmittelb. n. d. Bad	68	135	29	16,0	9,4	1,6	— 0,2	± 0,0	— 0,9
	"	" " "	10 Min. nach d. Bad	68	138	29,5	19,1	12,7	1,5	+ 3,1	+ 2,4	— 0,1
6	B.	Regendouche (16°) 5 Min.	vor dem Bad	88	130	31	19,7	11,3	1,7	—	—	—
	"	" " "	unmittelb. n. d. Bad	64	140	31	18,8	11,3	1,7	— 0,9	± 0	± 0
	"	" " "	10 Min. nach d. Bad	72	130	31	18,3	11,9	1,5	— 0,5	+ 0,6	— 0,2
7	D.	Strahldouche (12°) 5 Min.	vor dem Bad	92	120	18,5	12,0	6,8	1,8	—	—	—
	"	" " "	unmittelb. n. d. Bad	72	140	18,5	11,8	6,5	1,7	— 0,2	— 0,3	— 0,1
	"	" " "	15 Min. nach d. Bad	80	130	18,5	11,8	6,8	1,7	— 0,2	± 0,0	— 0,1
8	B.	Bad (13°) 10 Min.	vor dem Bad	84	138	40	22,4	10,3	2,2	—	—	—
	"	" " "	5 Min. nach d. Bad	60	170	40	22,1	14,0	1,6	— 0,3	+ 3,7	— 0,6
	"	" " "	15 Min. nach d. Bad	72	130	38	16,9	10,5	1,6	— 5,4	+ 0,2	— 0,6
9	B.	Bad (16°) 10 Min.	vor dem Bad	76	130	32	19,1	12,0	1,6	—	—	—
	"	" " "	unmittelb. n. d. Bad	64	143	32	17,0	11,3	1,5	— 2,1	— 0,7	— 0,1
	"	" " "	15 Min. nach d. Bad	64	130	32,5	14,2	11,4	1,2	— 4,9	— 0,6	— 0,4
10	B.	Bad (14°) 6 Min.	vor dem Bad	84	132	28,5	17,1	9,1	1,9	—	—	—
	"	" " "	unmittelb. n. d. Bad	64	154	26	15,7	10,8	1,5	— 1,4	+ 1,7	— 0,4
	"	" " "	15 Min. nach d. Bad	72	135	29	16,8	11,3	1,5	— 0,3	+ 2,2	— 0,4
11	D.	Kohlensäurebad (32°) 15 Min.	vor dem Bad	72	120	22	13,1	7,6	1,7	—	—	—
	"	" " "	unmittelb. n. d. Bad	85	155	20	11,9	8,0	1,5	— 1,2	+ 0,4	— 0,2
	"	" " "	15 Min. nach d. Bad	68	140	20	12,3	7,8	1,6	— 0,8	+ 0,2	— 0,1
12	B.	Kohlensäurebad (32°) 20 Min.	vor dem Bad	68	130	30	17,1	8,3	2,1	—	—	—
	"	" " "	unmittelb. n. d. Bad	76	170	30	16,7	8,8	1,9	— 0,4	+ 0,5	— 0,2
	"	" " "	15 Min. nach d. Bad	68	130	31	19,7	8,8	2,0	+ 2,6	± 0,5	+ 0,1
13	B.	Kohlensäurebad (33°) 20 Min.	vor dem Bad	88	135	33,5	20,2	11,5	1,8	—	—	—
	"	" " "	2 Min. nach d. Bad	64	140	34,5	17,8	10,9	1,6	— 2,4	— 0,6	— 0,2
	"	" " "	15 Min. nach d. Bad	68	130	33,5	18,7	11,7	1,6	— 1,5	+ 0,2	— 0,2
14	B.	Kohlensäurebad (33°) 20 Min.	vor dem Bad	84	130	32	17,6	8,3	2,1	—	—	—
	"	" " "	unmittelb. n. d. Bad	76	144	29,5	12,6	7,8	1,6	— 5,0	— 0,5	— 0,5
	"	" " "	10 Min. nach d. Bad	80	130	30,5	13,1	7,6	1,7	— 4,5	— 0,7	— 0,4
15	B.	Bad (43°) 8 Min.	vor dem Bad	80	140	32,5	20,7	12,0	1,7	—	—	—
	"	" " "	unmittelb. n. d. Bad	136	130	32	18,6	11,4	1,6	— 2,1	— 0,6	— 0,1
	"	" " "	10 Min. nach d. Bad	88	135	30	18,2	10,4	1,8	— 2,5	— 1,6	+ 0,1
16	B.	Bad (43°) 8 Min.	vor dem Bad	80	150	30	17,8	9,5	1,9	—	—	—
	"	" " "	unmittelb. n. d. Bad	108	138	33	17,3	9,3	1,8	— 0,5	— 0,2	— 0,1
	"	" " "	10 Min. nach d. Bad	76	140	31	16,8	8,6	2,0	— 1,0	— 0,9	+ 0,1
17	D.	Elektr. Heissluftbad (60°)	vor dem Bad	80	130	25	12,3	6,7	1,8	—	—	—
	"	" " "	unmittelb. n. d. Bad	180	105	24	13,0	7,3	1,8	+ 0,7	+ 0,6	± 0
	"	" " "	15 Min. nach d. Bad	108	115	23	16,5	9,8	1,7	+ 4,2	+ 3,2	— 0,1



Vers.-Nr.	Versuchsperson	Procedur	Zeit	Puls	Blut-Dr.	Aich. mm	J mm	F mm	J:F	Differenz J	Differenz F	Differenz J:F
18	D.	Heissluftbad (65°) 30 Min. .	vor dem Bad	80	125	31,5	17,2	9,2	1,9	—	—	—
	„	„ „ „ .	2 Min. nach d. Bad	116	105	32	19,2	8,0	2,2	+ 2,0	— 1,2	+ 0,3
	„	„ „ „ .	15 Min. nach d. Bad	92	120	32	17,1	8,0	2,1	— 0,1	— 1,2	+ 0,2
19	D.	Elektrisch. Heissluftbad (60°) 55 Min., mit Wasserzufuhr .	vor dem Bad	80	125	23,5	12,8	7,6	1,7	—	—	—
	„	do. do.	unmittelb. n. d. Bad	142	120	25	14,0	7,9	1,8	+ 1,2	+ 0,3	+ 0,1
	„	do. do.	15 Min. nach d. Bad	96	120	24	12,6	8,8	1,4	— 0,2	— 1,2	— 0,3
20	B.	Elektr. Heissluftbad (60°) 30 Min.	vor dem Bad	76	130	38,5	20,0	9,0	2,2	—	—	—
	„	„ „ „ „	unmittelb. n. d. Bad	180	105	38	14,7	7,7	1,9	— 5,3	— 1,3	— 0,3
	„	„ „ „ „	10 Min. nach d. Bad	92	130	36	16,8	10,3	1,6	+ 3,2	+ 1,3	— 0,6
21	B.	Elektrisch. Heissluftbad (60°) 30 Min., mit Wasserzufuhr .	vor dem Bad	76	130	30	17,7	10,1	1,8	—	—	—
	„	do. do.	unmittelb. n. d. Bad	128	128	27,5	17,9	8,2	2,2	+ 0,2	— 1,9	+ 0,4
	„	do. do.	15 Min. nach d. Bad	104	130	30	20,5	8,9	2,3	+ 2,8	— 1,2	+ 0,6
22	D.	Dampfbad (40°) 60 Min. . .	vor dem Bad	68	135	18	11,8	7,4	1,6	—	—	—
	„	„ „ „ . .	unmittelb. n. d. Bad	156	110	18	12,1	8,1	1,5	+ 0,3	— 0,7	— 0,1
	„	„ „ „ . .	15 Min. nach d. Bad	74	120	18	9,3	7,0	1,2	— 2,5	— 0,4	— 0,4
23	D.	Dampfbad (40°) 60 Min. . .	vor dem Bad	78	125	15	8,4	5,5	1,5	—	—	—
	„	„ „ „ . .	unmittelb. n. d. Bad	172	100	16	9,2	6,8	1,4	+ 0,8	+ 1,3	— 0,1
	„	„ „ „ . .	15 Min. nach d. Bad	92	110	15,5	10,3	6,8	1,5	+ 1,9	+ 1,3	± 0
24	B.	Dampfbad (38°) 45 Min. . .	vor dem Bad	88	135	33	18,4	8,9	2,1	—	—	—
	„	„ „ „ . .	unmittelb. n. d. Bad	112	127	31,5	20,2	9,3	2,2	+ 1,8	+ 0,4	+ 0,1
	„	„ „ „ . .	10 Min. nach d. Bad	80	135	30	19,6	10,2	1,9	+ 1,2	+ 1,3	— 0,3
25	B.	Dampfbad (38°) 30 Min. . .	vor dem Bad	80	—	32	18,5	9,8	1,9	—	—	—
	„	„ „ „ . .	unmittelb. n. d. Bad	104	—	33	16,1	8,2	2,0	— 2,4	— 1,6	+ 0,1
	„	„ „ „ . .	15 Min. nach d. Bad	80	—	32	19,3	9,5	2,3	+ 0,8	— 0,3	+ 0,4

Herzmittel bestätigen: Es ist anzunehmen, dass bei diesen kleineren Dosen auch eine Blutdrucksteigerung vorhanden war, ehe die toxische Wirkung, wie sie grössere Dosen solcher Mittel bedingen, eingetreten ist. Man wird daher den Parallelismus zwischen Blutdruck und Ventrikelquotient, wie er in der Pathologie existirt, nicht auf einen durch stärkere Muskelaction modificirten, sondern auf einen an sich schon in den einzelnen Phasen pathologischen Erregungsablauf im Myocard beziehen. Für die Theorie der kalten Proceduren wird man dagegen in der Steigerung des Blutdrucks bei gleichzeitigem Absinken des Ventrikelquotienten einen Ausdruck der erhöhten Energieleistung des Herzens erblicken, genau so wie durch Kälteeinwirkung die Arbeitsleistung des gestreiften willkürlichen Muskels gesteigert wird.

Interessant ist bei diesen Abweichungen und Veränderungen der Zackenhöhe der Umstand, dass, wie schon erwähnt, dieselben noch fortbestehen, wenn der Blutdruck längst zur Norm zurückgekehrt ist. Dieses Verhalten zeigt, dass der Blutdruck, der bei Temperaturreizen in hohem Grade abhängig ist von dem Zustand der peripheren Gefässe, nur sehr bedingt Auskunft geben kann über die Beeinflussung des Herzens, selbst bei hydriatischen Maassnahmen.

Anders das Elektrocardiogramm. Es zeigt uns, dass ganz unabhängig von dem Zustand der äusseren Gefässe — denn jede Tonus-



schwankung derselben bedingt eine Blutdruckschwankung — Kälte- und Wärmeproceduren einen Einfluss auf den Erregungsvorgang im Herzmuskel selbst ausüben, lange nachdem der Einfluss auf die peripheren Gefässe abgeklungen ist.

Gerade die wiederholte gleichsinnige Reaction bei denselben Individuen macht eine solche centrale Einwirkung der Temperaturreize verständlich, ganz gleichgültig, ob man in dem Kammerelektrocardiogramm den Ausdruck des Erregungsablaufes in der Musculatur oder die Summe nach aussen abgeleiteter Stromschwankungen beider Ventrikel bei geradliniger Fortpflanzung der Erregung im Myocard erblickt.

Zusammenfassung.

In Uebereinstimmung mit anderen Autoren konnte festgestellt werden, dass bei heissen Proceduren im directen Anschluss an das Bad in der Regel eine Tendenz zur Zunahme der Zackenhöhe, bei kalten eine Abnahme derselben besteht. Dies konnte an der Hand einer Anzahl bisher nicht untersuchter Badeformen (Douchen, ganz kalten Bädern, Dampfbad) erhärtet werden.

Immerhin bestehen auch bei demselben Individuum erhebliche, augenscheinlich von der augenblicklichen Reactionsfähigkeit abhängige Verschiedenheiten. Namentlich gilt dies von den heissen Proceduren, zumal wenn die Grenze der therapeutischen Anwendbarkeit überschritten wird. Hervorgehoben sei endlich, dass bei energischen kalten Proceduren mit dem Absinken der Höhe von J und F auch ein Absinken des Ventrikelquotienten stattfindet, trotz gleichzeitiger Erhöhung des Blutdrucks, ein Verhalten, das sich noch bedeutend längere Zeit nach dem Bade als die Einwirkung auf den Blutdruck zu erkennen giebt.



III.

Aus der medicinischen Poliklinik der Universität Halle
(Director: Prof. Dr. Mohr).

Ueber die Function des Herzens im Hochgebirge.

Von

Hermann Kuhn,
Medicinalpraktikant.

(Mit 1 Abbildung im Text.)

Die folgende Arbeit behandelt die Ergebnisse von Versuchen, die wir im Sommer 1912 im Hochgebirge — auf dem Brandenburger Haus, 3277 m ü. M. — über Herzschlag- und Minutenvolumen angestellt haben.

Da sich die ersten und oft einzigen subjectiven Erscheinungen beim Höhenwechsel gerade auf das Herz (Herzklopfen) beziehen, ist die Frage der Herzthätigkeit schon oft angeschnitten und von verschiedener Seite beleuchtet worden, ohne dass es bis jetzt gelungen wäre, wegen der Schwierigkeit der Methoden über das Herzschlagvolumen, diesen nach Zuntz bedeutungsvollsten Effect der Herzarbeit, Angaben zu machen.

Dass das Höhenklima von irgendwelchem Einfluss auf die Herzthätigkeit ist, geht aus verschiedenen Beobachtungen hervor, die sich theils auf das Gefässsystem selbst, theils auf Stoffwechsel und Blutbeschaffenheit beziehen. Am Blutgefässsystem ist der Puls in seiner Frequenz und Form einer directen Beobachtung zugängig. Die Frequenz ist wohl von allen Beobachtern in Höhen über 3000 m, um die es sich bei unseren Versuchen handelt, erhöht angegeben worden. In Betracht kommen zunächst die Zählungen, die Mosso an fünf berggewohnten und trainirten Soldaten beim Anstieg auf den Monte Rosa ausführte. Er erhielt dabei folgende maximale und minimale Mittelzahlen:

	Pulsfrequenz	
	geringste	grösste
Turin (276 m)	48,8	58,4
Gressoney (1627 m)	49,4	62,2
Lager Indra (2521 m)	54,4	61,0
Hütte Linty (3048 m)	54,6	65,0
Hütte Gnifetti (3620 m)	62,7	69,0
Hütte Königin Margherita (4650 m)	71,8	79,0

Kronecker liess, um die Wirkung der Muskelarbeit auszuschalten, seine Versuchspersonen — eine an Alter und Geschlecht verschieden zusammengesetzte Reisegesellschaft — von Zermatt auf das Breithorn eine Strecke reiten und dann tragen. Er erreichte eine Höhe von 3750 m, und erhielt auch so eine deutliche Steigerung.

Das umfassendste Material in exacter Beobachtnng lieferten Zuntz und seine Mitarbeiter bei ihrer Expedition vom Jahre 1901. Sie fanden geringe Pulsfrequenzsteigerung schon in Brienz (500 m), und nur wenig grössere auf dem Brienzer Rothorn (2150 m). Erhebliche Steigerung findet sich aber auf dem Col d'Olen (2900 m) mit dem Maximum auf dem Monte Rosa-Gipfel (4560 m). Dabei fiel dort besonders die grosse Erregbarkeit des Pulses auf, schon der Frequenzunterschied im Liegen (mit 80, 66, 84 in der Minute) und im Sitzen (99, 96, 100) war bedeutend.

Die letzten Untersuchungen stammen aus der Expedition von Gordon Douglas, Haldane, Yandell Henderson und Edward Schneider, die 1911 sich fünf Wochen auf dem Gipfel des Pikes Peak in Colorado in einer Höhe von 4137 m aufgehalten haben. Auch sie fanden eine gewisse Pulsbeschleunigung.

Wir selbst legten gegenüber diesen zahlreichen übereinstimmenden Angaben, die unter günstigeren Beobachtungsbedingungen gewonnen wurden als wir sie besonders durch Zeitmangel hatten, keinen besonderen Werth auf Pulszählungen, und nahmen sie nur gelegentlich unserer Versuche vor. Unsere Werthe stimmen mit den allgemein gefundenen überein. Wir fanden durchschnittliche Ruhewerthe:

	Halle	Brandenburger Haus
Mohr	69,5	81,6
Kuhn	59,7	71,4
Dorn	58,0	61,0
Schubert	59,0	69,3

Bei Mohr und Kuhn, an denen die meisten Versuche gemacht wurden, war ein kurzes Ansteigen und allmähliches Absinken der Pulszahlcurve, ähnlich wie es Zuntz beschrieben, zu beobachten. Es folgen die Zahlen:

Mohr: 83, 87,5, 87, 84, 77,5, 76, 76,
Kuhn: 66, 79, 70, 71, 71.

Im Charakter der Pulscurve fanden weder Zuntz noch Durig und ihre Mitarbeiter Unterschied bei Körperruhe.

Auch eine Aenderung des Blutdrucks ist nicht nachgewiesen. Die geringen gefundenen Schwankungen bewegen sich nach beiden Richtungen innerhalb der Fehlergrenzen um das in der Ebene für die Versuchsperson festgestellte Mittel.

So bleibt die Pulszahlerhöhung die einzig direct feststellbare Aenderung am Gefässsystem. Sie besagt nicht, ob und in welcher Richtung eine Aenderung der in der Zeiteinheit geleisteten Herzarbeit eintritt; denn der Frequenzsteigerung kann eine Verkleinerung des geförderten Schlagvolumens gegenüberstehen. Es fragt sich weiterhin, inwieweit etwaige Veränderungen der Stoffwechselvorgänge und der Blutbeschaffenheit auch auf Aenderung der Herzthätigkeit schliessen lassen.

Den Stoffwechsel, gemessen am O_2-Verbrauch und der CO_2-Production, fanden Jaquet und Stähelin schon in einer Höhe von 1600 m (Chasseral) gegenüber Basel (270 m) erhöht, und zwar beobachteten sie eine Zunahme

des O_2-Verbrauchs in den Nüchternversuchen von 8,8 pCt. und der CO_2-Ausscheidung von 14,8 pCt. Auch Mermod und Veraguth haben ähnliche Resultate erzielt. Zuntz und Durig und Zuntz und Mitarbeiter fanden dagegen noch bei 2900 m keine nennenswerthe Aenderung des Stoffwechsels. Mosso fand an seinen Soldaten sogar auf dem Monte Rosa noch keine Steigerung, eher eine geringe Verminderung der CO_2-Production. Auch die erwähnte Expedition Haldane's etc. fand an einer gut beobachteten Person keine Stoffwechseländerungen. In Höhen über 3000 m fanden aber die anderen Beobachter deutliche Steigerungen des Stoffwechsels. Es seien hier die Zahlen der Zuntz'schen Expedition (1901) angeführt.

O_2-Verbrauch:

	Brienz	Margherita-Hütte
Kolmer	248,3	293,0
Caspary	224,0	324,6
Löwy	202,4	262,2
Zuntz	230,7	331,7

Wir selbst fanden in einer Höhe von 3277 m folgende Werthe im Vergleich mit denen in Halle:

	Halle	Brandenburger Haus
Mohr	272,7	292,7
Kuhn	257,5	292,5
Dorn	247,6	255,5
Schubert	228,5	273,9

So dürfen wir also schliessen, dass, wenn auch mit individuellen Schwankungen, der O_2-Verbrauch in der für unsere Versuche in Betracht kommenden Höhe meist gesteigert ist.

Für die Frage nach der Aenderung der Herzthätigkeit ist diese Thatsache in zweierlei Hinsicht zu betrachten. Erstens könnte man daran denken, dass neben der vermehrten Athemthätigkeit, die allein nicht ausreicht, die Vergrösserung des Stoffwechsels zu erklären, eine verstärkte Herzarbeit den O_2-Verbrauch steigert, zweitens muss eventuell die Herzarbeit herangezogen werden, die grössere O_2-Aufnahme zu vermitteln. Dem Organismus stehen nämlich für eine vermehrte Sauerstoffzufuhr zu den Geweben drei Wege zur Verfügung:

1. Zufuhr sauerstoffreicheren Blutes,
2. grössere Ausnutzung, d. h. grössere Sauerstoffverarmung des venösen Blutes,
3. Zufuhr grösserer Blutmengen.

Die Vermehrung des Hämoglobingehaltes im Höhenklima lässt zunächst an die Verwendung des ersten Weges, nämlich der Zufuhr sauerstoffreicheren Blutes denken.

Die Frage, ob eine Vermehrung von Hämoglobin und rothen Blutkörperchen wirklich eintritt, ist, nachdem P. Bert 1877 die Vermuthung ausgesprochen hatte und sie auch späterhin experimentell bestätigen zu können glaubte, von einer Reihe von Beobachtern untersucht worden. Wir brauchen in unserem Zusammenhang nicht näher auf diese Untersuchungen



einzugehen und nennen nur Viault mit Ebenen-Werthen von ca. 5 Millionen und Höhen-Werthen von 7½—8 Millionen Erythrocyten, Egger, der in Arosa Zunahmen von durchschnittlich 14,7 pCt. fand. Es folgen Karcher, Suter, Veillon, Römisch u. a. mit ähnlichen Resultaten. Immer gingen bei diesen Beobachtungen die Veränderungen allmählich vor sich und die Vermehrung der rothen Blutkörperchen ging der des Hämoglobins voraus. Abderhalden allein fand eine sofortige, gleichmässig anhaltende Steigerung beider Werthe und schliesst deshalb auf keine thatsächliche, sondern eine relative Zunahme der Zahl der Erythrocyten und der Hämoglobinmenge. Doch hat auch Abderhalden in einer späteren Veröffentlichung eine vermehrte Blutbildung im Hochgebirge angenommen. Keine constante Zellvermehrung in der Volumeinheit fanden Zuntz, Löwy, Müller, Caspari 1901; dagegen ist die Gesammthämoglobinmenge beim Thier in der Höhe deutlich vermehrt, und das Knochenmark des Höhenthieres stellt vorwiegend thätiges, das des Berner Thieres vorwiegend ruhendes Fettmark dar, sodass Zuntz schliesst: Das Höhenklima besitzt einen ausgesprochenen Einfluss auf die Blutbildung. Mit Hülfe der Kohlenoxyd-Methode zur Bestimmung der Blutmenge konnten Douglas, Haldane, Henderson, Schneider auch den Gesammthämoglobingehalt beim Menschen bestimmen, und sie fanden eine deutliche, allmählich einsetzende Zunahme. Wir selbst bestimmten die Sauerstoff-Totalcapacität mit dem Kolbenkeilhämoglobinometer nach Plesch[1]), das das Kohlenoxydhämoglobin colorimetrisch bestimmt. Auch wir fanden so eine deutliche Steigerung der Höhenwerthe. Wir müssen jedoch zur Technik des Apparates bemerken, dass bei Ablesungen über 100, wo die Mischung doppelt verdünnt wird, die Einzelablesungen grössere Abweichungen zeigten, als Plesch mit 1 mm, d. h. 1 pCt., angiebt. Unsere Mittelzahlen, die demnach keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit machen können, waren:

	Halle	Brandenburger Haus	
Mohr	100	106	108
Kuhn	98	110	116
Dorn	97	108	110
Schubert	97	108	108

Diese Steigerung genügt, um bei der geringeren Sauerstoffspannung der Alveolarluft den Werth des Sauerstoffgehaltes im Blut in der Ebene zu erreichen, aber an den Weg der Zufuhr sauerstoffreicheren Blutes kann nicht gedacht werden. Nehmen wir z. B. die von uns gefundene Mittelzahl von 23 Versuchen für O_2- und CO_2-Spannung in den Alveolen, deren ungefähre Richtigkeit durch die übereinstimmenden Beobachtungen anderer (Durig, Zuntz, Haldane) bestätigt wird, mit

$$CO_2 = 28{,}7 \text{ mm Hg}$$
$$O_2 = 58{,}9 \text{ mm Hg}$$

und eine mittlere Volumencapacität des Blutes in unseren Versuchen in der Höhe mit 21,6 Vol.-pCt., so ergiebt die Dissociationscurve nach

1) Beschreibung siehe Münchener med. Wochenschr. 1910. No. 8.



Bohr, Hasselbalch und Krogh eine Sättigung von 88 pCt., demnach besteht ein durchschnittlicher O_2-Gehalt des arteriellen Blutes in der von uns beobachteten Höhe (3077 m) von 19,0 pCt. Dieser Werth entspricht fast genau unserem durchschnittlichen Ebenenwerth von 19,1 pCt.

Diese genaue Uebereinstimmung mag nur ein Zufall sein, die Regulation des Organismus ist aber jedenfalls sehr fein, denn wir können mit Verwerthung der Zahlen anderer Autoren ähnliche Resultate erhalten.

Viel schwieriger ist es, den Wirkungsgrad von Sauerstoff-Ausnützung und Blutzufuhr abzugrenzen. Für die Beurtheilung beider fehlten bis jetzt zahlenmässige Grundlagen, d. h. es sind weder Angaben über den Sauerstoffgehalt des venösen Blutes noch über die vom Herzen in der Zeiteinheit geförderte Blutmenge vorhanden.

Eine theoretische Erwägung lässt uns finden, dass die Sauerstoffabgabe unter vermindertem Luftdruck erheblich erleichtert sein muss; das zeigt ein Blick auf die Dissociationscurve beim menschlichen Blut. Sie verläuft unter geringeren Sauerstoffdrucken erheblich steiler, d. h. die Aufnahme und in diesem Fall Abgabe des Sauerstoffs ist erleichtert. Der Differenz von 70—100 mm Hg Druck für O_2 entspricht bei einem mittleren CO_2-Druck von 30 mm Hg eine Schwankung in der procentigen Sauerstoffsättigung des Hämoglobins von nur 5,5 pCt., einer Differenz von 50—80 mm Hg schon eine Schwankung von 13,2 pCt., bei 20 bis 50 mm Hg steigt der Werth auf 47,8 pCt. Andererseits geht die Sauerstoffabgabe an die Gewebe sicher in anderer Weise vor sich wie im Experiment unter verschiedenen Drucken, und es blieb deshalb zunächst unsicher, ob und wieweit im Hochgebirge eine vermehrte Sauerstoffabgabe stattfindet.

Wir finden in der Literatur überhaupt keinen Hinweis auf diese Frage. Das liegt an der Schwierigkeit der Methode, den Sauerstoffgehalt im venösen Blut festzustellen. Wie wir weiter unten sehen werden, ist die Ermittelung dieser Grösse ein Factor in der Berechnung des Herzschlagvolumens nach Plesch. Auf die Methode selbst wird weiter unten eingegangen, hier sollen nur die Resultate unter dem Vorbehalt der später folgenden Kritik abgegeben werden. Wir erhielten: O_2-Gehalt des venösen Blutes:

	Halle	Brandenburger Haus
Mohr	12,4	12,1
Kuhn	12,0	12,7
Dorn	11,8	12,2
Schubert	11,9	11,3
Durchschnitt	12,0	12,1

In der Sauerstoffabgabe an die Gewebe tritt also, soweit wir das übersehen können, überhaupt keine, sicher keine wesentliche Aenderung ein. Auf diesem zweiten Wege scheint eine regulirende Thätigkeit des Organismus also nicht einzutreten.

Kommen wir nun auf unsere Frage zurück, wieweit Veränderungen der Stoffwechselvorgänge und der Blutbeschaffenheit auf Aenderung der Herzthätigkeit schliessen lassen, so müsste unsere Antwort lauten, dass



der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes im Hochgebirge und die Abgabe des Sauerstoffs an die Gewebe einen normalen Stoffwechsel zu unterhalten im Stande sind, dass aber für eine Erhöhung des Sauerstoffbedarfs der dritte Weg, nämlich die Zufuhr grösserer Blutmengen, eingeschlagen werden muss. So könnten wir auf geringe Vermehrung der Herzthätigkeit schliessen.

Erwähnt sei noch, dass man versucht hat, anatomisch eine Veränderung des Herzmuskels nach Aufenthalt in Höhenlagen zu finden, die dann auf Veränderung der Function schliessen liesse. Strohl führte gewichtsvergleichende Untersuchungen des Herzens aus am Alpenschneehuhn (Lagopus mutus sive alpinus) und seinen nächsten in den Ebenen des Nordens lebenden Verwandten, dem Moorschneehuhn (Lagopus lagopus sive albus). Er fand bei den ersteren im Mittel ein Herzgewicht von 16,30 g (auf 1000 g Körpergewicht), bei letzteren von 11,98 g, und will damit einen Beweis für die grössere Arbeitsleistung des Herzens im Höhenklima geliefert haben. Doch lassen diese Untersuchungen an Thieren, die sich nach Lage der Dinge unter verschiedenen Lebensbedingungen befinden, keine bindenden Schlüsse auf die Herzthätigkeit des Menschen im Hochgebirge zu.

Wenn es nun nicht gelungen ist, directe Angaben über Herzschlag- und Minutenvolumen im Hochgebirge zu machen, so liegt das an der Schwierigkeit der Beobachtung dieser Grössen überhaupt.

Volkmann und Vierordt haben als erste versucht, das Minuten- und Schlagvolumen des Herzens beim Thier durch Messung der Blutstromgeschwindigkeit festzustellen; Kürschner will das Schlagvolumen aus dem Rauminhalt der Herzkammern bestimmen, Stolnikow und Pawlow maassen direct mit Hülfe eines eingehalteten Messrohres, Tigerstedt bestimmte mittels eines der Ludwig'schen Stromuhr ähnlichen Instrumentes das Schlagvolumen am Kaninchenherzen, Zuntz misst es unter Verwendung des Blutdruckes in der Aorta. Weiter wurde von Gréhant und Quinquaud beim Hund, von Zuntz und Hagemann beim Pferd eine Methode angewandt, die von dem Gedankengang Fick's ausgeht, aus dem Gasgehalt des arteriellen und Venenblutes combinirt mit einem Respirationsversuch das Schlagvolumen zu bestimmen. Die ersten Versuche am Menschen wurden von Löwy und v. Schrötter auf derselben Grundlage ausgeführt. Dem Gang dieser Versuche, bei denen die Einführung eines Tamponkatheters nothwendig ist, entspricht die Methode von Plesch, der aber ohne Katheter arbeitet.

Diese Methode sei hier kurz geschildert. Der erwähnte Gedankengang Fick's, dem Plesch folgt, ist folgender: Kann man einerseits den procentigen Sauerstoffgehalt des der Lunge zu- und abströmenden Blutes ermitteln, und kennt man andererseits die in der Zeiteinheit überhaupt verbrauchte Sauerstoffmenge, so kann man rechnerisch leicht ermitteln, welche Gesammtblutmenge nöthig war, den aufgenommenen Sauerstoff zu transportiren. Diese Menge musste in der Zeiteinheit die Lunge passiren und vom Herzen befördert werden. Setzt man als Zeiteinheit die Minute, so erhält man also das Minutenvolumen. Die Division durch die Pulszahl ergiebt dann das Schlagvolumen. Nach dem Vorgange von Zuntz ist es mit Hülfe einer Gasuhr und des Zuntz-Geppert-

schen oder ähnlicher Gasanalysenapparate nicht schwer, den in der Minute ein- und ausgeathmeten Sauerstoff und damit den Sauerstoffverbrauch in der Minute zu ermitteln. Für die Ermittelung des procentigen Sauerstoffgehalts des Lungenblutes wandten Löwy und v. Schrötter die Beziehung des Blutgasgehaltes zu den alveolären Gasspannungen an. Dabei soll der Gasgehalt des arteriellen Blutes in Beziehung stehen zu den Gasspannungen in den frei athmenden Alveolen. Zur Ermittelung dieser Spannungen kann man entweder den sogenannten directen Weg einschlagen (Haldane), indem man am Ende einer Exspiration eine Probe der Exspirationsluft nimmt, analysirt und aus dem Mittel mehrerer Versuche den mittleren Kohlensäure- und Sauerstoffgehalt der Lungenluft und damit die CO_2- und O_2-Tension berechnet. Oder man kann den Werth des schädlichen Raumes einführen, wie dies Bohr, Löwy und Zuntz gethan haben, und auf indirectem Wege die Gasspannungen berechnen. Keine der beiden Methoden giebt genaue Werthe, Haldane rechnet mit zwei einzelnen Athemzügen, bei denen sich geringe Aenderungen der Athemmechanik und damit grosse Schwankungen der Werthe schwer vermeiden lassen, und die indirecte Methode arbeitet mit einer Constanz des schädlichen Raumes, die in Wirklichkeit nicht besteht. Immerhin geben aber ziemliche Unterschiede im schädlichen Raum nur geringe Differenzen in den Gasspannungen (140 gegen 180 ccm S.-R. ergiebt 62 gegen 66 mm Hg Sauerstofftension nach Siebeck), und man erhält das Mittel von einer grossen Zahl von Athemzügen, so dass wir den indirecten Weg vorzogen. Noch schwieriger ist es, die Gasspannung im venösen Blut festzustellen. Man muss eine Arterialisirung des zuströmenden Blutes verhindern und Proben der Alveolarluft entnehmen können. Löwy und v. Schrötter wandten dazu einen Tamponkatheter an, durch den ein Lungentheil abgesperrt und aus diesem von Zeit zu Zeit Luft aspirirt werden konnte. Plesch will die Schwierigkeiten und Schädigungen des Versuches, die durch Einführung eines Katheters entstehen, vermeiden und giebt eine Doppelgummisackeinrichtung an, bei der durch Athmung gegen Stickstoff einerseits die Arterialisirung des venösen Blutes verhindert und andererseits gewissermaassen ein Theil des Lungenluftraumes nach aussen verlegt und analysirbar gemacht wird. Aus dem Procentgehalt der analysirten Luft an CO_2 und O_2 berechnet man auch hier die Gasspannungen. Nachdem entnimmt man aus der Dissociationscurve nach Bohr, Hasselbalch und Krogh die procentige Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff im arteriellen und venösen Blut. Bestimmt man noch mit dem Kolbenkeilhämoglobinometer die Totalsauerstoffcapacität des Blutes, so kann man den Procentgehalt an Sauerstoff des zur Lunge zugeführten und abfliessenden Blutes berechnen. Aus der Differenz zwischen beiden Werthen und dem Gesammt-O_2-Verbrauch in der Minute ergiebt sich dann, wie oben ausgeführt, Minuten- und Schlagvolumen.

Es ist ohne weiteres ersichtlich, dass die Plesch'sche Methode mit grossen Fehlerquellen arbeiten muss, und so ist sie von verschiedenen Seiten kritisirt worden. Bohr und Henriques wenden sich dagegen, überhaupt directe Schlüsse aus den Alveolarspannungen auf die Blutgase zu ziehen, weil die Lunge nicht passiv beim Gaswechsel betheiligt,

sondern selbst ein Ort lebhafter Oxydationen sei. Ein zwingender Beweis für die Auffassung Bohr's ist bisher keineswegs erbracht, Zuntz und seine Mitarbeiter und Plesch haben geglaubt, sie mit gewichtigen Gründen ablehnen zu können. Douglas, Haldane, Henderson, Schneider arbeiten in den vorläufigen Mittheilungen über ihre Expedition nach den Peakes Pik sehr stark mit dem Begriff der Secretion der Alveolarepithelien. So führen sie die Akklimatisation an das Höhenklima auf Secretionssteigerung der Epithelien zurück. Leider lassen sich aus den kurzen mir zugänglichen Angaben in den „Proceedings" keine näheren Gründe für ihre Anschauung entnehmen, sodass eine kritische Würdigung unmöglich ist. Weitere Bedenken gegen die Plesch'sche Methode beziehen sich auf die Anwendung der Dissociationscurve, die keine genauen und constanten Werthe geben soll. Plesch giebt hier Fehler bis zu 3 pCt. zu, doch mag die Fehlergrenze noch höher liegen. Zu berücksichtigen ist noch ein Hauptfehler der Methode, der nicht in den theoretischen Voraussetzungen liegt, sondern darin, dass es rein technisch nicht gelingt, während einer Kreislaufzeit durch Mischung und Diffusion die ganze Lungenluft so gleichmässig zu vertheilen, dass die zu analysirende Exspirations- bezw. Sackluft gleich der Alveolarluft wird. Das geht schon aus Plesch's Arbeit selbst hervor. Während er vorher schreibt, dass der Ausgleich zwischen Blutgasen einerseits und Lungen- und Sackluft andererseits schon lange vor Ablauf eines Kreislaufes eintritt, und nur bei schwer Anämischen ein Ausgleich schwerer zu Stande kommt, hat er in der Tabelle (S. 48 u. 49), die doch ersichtlich nicht von einem Anämischen stammt, beim ersten Versuch und bei der dritten Wiederholung einen Unterschied von 4 pCt. auf 5,15 pCt., und von 3,87 pCt. auf 5,16 pCt., was entschieden beweist — wenn anders der wiederholte Versuch richtig ist —, dass der Werth im einmaligen Versuch zu klein ist. Schon Durig zeigt mit Versuchen an todten Hunden, die für die vorliegende Frage natürlich nur mit grösster Kritik zu verwenden sind, dass durch blosse Athembewegung eine gleichmässige Mischung der Luft in der Lunge erst beim 30. bis 50. Athemzug eintritt. Mögen auch die Verhältnisse am lebenden Thier und Menschen besser liegen, so ist doch von vornherein ersichtlich, dass in den langen und engen Bronchien gegenüber der grossen Alveolarfläche eine Mischung nur schwer eintritt und bei den im Plesch-Versuch möglichen etwa 4 Athemzügen eine Gleichheit zwischen Alveolar- und Exspirationsluft bezw. Sackluft nicht zu erreichen ist. Ein schlagender Beweis dafür ist, dass noch nicht einmal die letzte zur Analyse kommende Exspirationsluft homogen zusammengesetzt ist. Theilt man nämlich die letzte Ausathmung in zwei Theile (etwa in Respirations- und Reserveluft), was mit Hülfe eines dritten Sackes leicht gelingt, so erhält man recht verschiedene Werthe, nämlich im Mittel von 10 Versuchen:

	I. Theil	II. Theil
O_2	3,78 pCt.	4,87 pCt.
CO_2	3,77 pCt.	4,46 pCt.

Sehr verschieden sind die Werthe auch, je nachdem man die Sackathmung tiefer oder flacher ausführt, was doch, da die Respirations-



bewegungen lediglich dazu dienen, dass das Gasgemenge im Sack mit den Gasen der Lunge sich vollständig ausgleicht, nicht der Fall sein dürfte. Wir erhielten im Mittel bei

	tiefer Athmung	flacher Athmung
CO_2	3,89 pCt.	4,42 pCt.
O_2	4,56 pCt.	6,13 pCt.

Es kommt also wesentlich darauf an, die Athembewegungen bei der Sackathmung in jedem Versuch möglichst gleichmässig zu gestalten.

Wie oben bemerkt, schlägt Plesch bei schwer Anämischen, aber „auch sonst" die Wiederholung des Versuchs in der Weise vor, dass man den grossen Sack frisch mit Stickstoff füllt, und jetzt nicht in Inspiration die Communication zum kleinen Sack herstellt, sondern bei tiefster Exspiration. Die Respiration erfolgt dann mit dem bereits von den vorigen Versuchen an CO_2 und O_2 angereicherten Inhalt des kleinen Sackes. Gegen diese Wiederholungsmethode sind schwere Bedenken zu erheben. Zunächst wird mechanisch dadurch gar keine Besserung der Mischung erzielt, für die Diffusion liegen die Verhältnisse allerdings günstiger, trotzdem blieben in einem 3 Mal in der angegebenen Weise wiederholten Versuch bei Analyse des letzten Athemzuges in zwei Theilen folgende Unterschiede:

	I. Theil	II. Theil
CO_2	4,68 pCt.	4,74 pCt.
O_2	4,79 pCt.	5,47 pCt.

Auch die Athemtechnik hat noch einen grossen Einfluss auf die Werthe:

	tiefe Athmung	flache Athmung
CO_2	4,81 pCt.	4,37 pCt.
O_2	4,36 pCt.	6,00 pCt.

Abgesehen davon, dass also auch hier keine vollständige Durchmischung der Lungenluft eintritt, ist der wiederholte Versuch deshalb unbrauchbar, weil schon der erste Versuch, bei dem eine grosse Blutmenge schlecht oder nicht arterialisirt den Körper passiren muss, sicher eine Veränderung der Circulation hervorruft. Man muss mindestens zwischen die Versuche längere Pausen legen, und so wird z. B. die später bei Plesch geschilderte Anordnung beim Arbeitsversuch unmöglich. So kommen wir zu dem Schluss, dass die Plesch'sche Methode mit sehr grossen Fehlern arbeitet und jedenfalls keine absoluten Werthe liefern kann. Wenn wir sie trotzdem für unsere Versuche im Hochgebirge wählten, so geschah das, weil wir ihr eine Bedeutung für die Anzeige von gröberen Aenderungen im Herzschlag- und Minutenvolumen nicht absprechen. Die Sackluft ist zwar nicht gleich der Alveolärluft, aber sie wird von ihr beeinflusst. Dafür sprechen die bisher ausgeführten Versuche, die unter bestimmten Einflüssen immer wieder gleichsinnige Schwankungen im Minutenvolumen aufweisen. In den Fällen allerdings, wo diese Schwankungen nicht auf regelmässigen, gleichsinnigen Veränderungen in der Zusammensetzung der Sackluft, sondern auf Veränderung der anderen Berechnungscomponenten (O_2-Verbrauch und



Name	No.	Alter	Grösse cm	Gewicht kg	Ort	Zeit	Bemerkung	Puls	Sauerstoff-Totalcapac.	Athemzüge	Athemtiefe ccm
Mohr	1	38	183	88	Branden-	14. 8. 12	Bettruhe, nüchtern	83	108	11,5	471
	2				burger	15. 8. 12	do.	87,5	108	9	478
	3				Haus	16. 8. 12	do.	77,5	108	10	395
	4				(3277 m)	16. 8. 12	do.	76	108	9	449
	5					17. 8. 12	do.	76	108	11	406
	6					15. 8. 12	Bettruhe, 4 Std. n. Essen	87	108	14	325
	7					15. 8. 12	do.	84	108	10	466
	8				**Mittel der Nüchtern-Ruheversuche im Hochgebirge**			**80**	**108**	**10**	**438**
	9				Halle a S.	20. 11. 12	Ruhe, nüchtern	71	100	9	640
	10					8. 12. 12	do.	68	100	10	546
					Mittel der Nüchtern-Ruheversuche in der Ebene			**69,5**	**100**	**9,5**	**593**
Kuhn	11	23	165	68	Branden-	12. 8. 12	Bettruhe, nüchtern	66	110	14	341
	12				burger	12. 8. 12	do.	79	110	16	455
	13				Haus	13. 8. 12	do.	70	116	14,5	349
	14					15. 8. 12	do.	71	116	10	405
	15					17. 8. 12	do.	71	116	13,5	316
	16					12. 8. 12	nach Arbeit	98	110	17	483
	17					16. 8. 12	2 1/2 Std. nach Essen	91	116	14	346
	18					16. 8. 12	mit 1/4 Liter Wein	87	116	14	302
					Mittel der Nüchtern-Ruheversuche im Hochgebirge			**71**	**114**	**14**	**378**
	19				Halle a. S.	27. 10. 12	Ruhe, nüchtern	67	98	12	432
	20					26. 9. 12	do.	59	98	10,7	447
					Mittel der Nüchtern-Ruheversuche in der Ebene			**63**	**98**	**11,4**	**440**
Dorn	21	24	168	65	Branden-	13. 8. 12	Bettruhe, nüchtern	58	110	8	862
	22				burger	15. 8. 12	do.	56	110	8	832
	23				Haus	16. 8. 12	do.	66	110	9,5	380
	24					17. 8. 12	do.	59	110	13	272
					Mittel der Nüchtern-Ruheversuche im Hochgebirge			**59,8**	**110**	**10**	**587**
	25				Halle a. S.	17. 9. 12	Ruhe, nüchtern	60	97	11,5	445
	26					18. 9. 12	do.	56	97	11,5	412
					Mittel der Nüchtern-Ruheversuche in der Ebene			**58**	**97**	**11,5**	**429**
Schubert	27	24	164	67	Branden-	12. 8. 12	Bettruhe, nüchtern	77	108	11	423
	28				burger	14. 8. 12	do.	66	108	7	984
	29				Haus	15. 8. 12	do.	64	108	10	409
	30					16. 8. 12	do.	70	108	10	387
					Mittel der Nüchtern-Ruheversuche im Hochgebirge			**69**	**108**	**10**	**551**
	31				Halle a. S.	13. 9. 12	Ruhe, nüchtern	57	97	10	420
	32					16. 9. 12	do.	60	97	10	414
	33					16. 9. 12	do.	60	97	9	466
					Mittel der Nüchtern-Ruheversuche in der Ebene			**59**	**97**	**10**	**433**

Bemerkungen: ad 1. Am Tage nach Ersteigung des Brandenburger Hauses: sehr labiler nach Höhenaufenthalt erster Versuch. — ad 4. Falsche Ausführung der Sackathmung? Werth stimmt berücksichtigt. — ad 9. Schmerzen im verletzten Fuss nur theilweise berücksichtigt — ad 21 und 22. zwischen den hintereinander ausgeführten Versuchen 34

O_2-Capacität des Blutes) beruhen, können sie nicht als Stütze für die Richtigkeit der Sackluftathmung und damit der Methode dienen. Das ist in weitgehendem Maasse z. B. bei dem vergrösserten Sauerstoffverbrauch im kalten Bade (Schapals) und bei der Verminderung der Sauerstoffcapacität bei Anämischen (Plesch) der Fall. Ja, immer gleichgerichtete Schwankungen im CO_2- und O_2-Gehalt der Sackluft können sogar noch, wie z. B. bei Versuchen im warmen Bad, durch gleichartig veränderte Athemtechnik bedingt sein.



Abgel. Min.-Vol.	Red. Min.-Vol.	CO_2-Prod. ccm	CO_2-Verbr. ccm	Resp.-Quot.	Gasspannung im art. Blut CO_2	Gasspannung im art. Blut O_2	Gasspannung im ven. Blut CO_2	Gasspannung im ven. Blut O_2	Sauerstoffgehalt Art.-Blut	Sauerstoffgehalt Ven.-Blut	Herz-Min.-Vol.	Schlag-Vol.
8,022	5,410	254,2	337,0	0,76	27,65	60,8	21,1	28,87	19,29	13,38	5740	69,2
6,313	4,31	223,5	291,0	0,77	30,65	58,2	22,9	26,3	18,9	11,46	3910	44,7
5,714	3,95	196,0	269,7	0,73	30,9	55,2	22,1	25,2	18,3	11,02	3579	46,2
5,849	4,04	207,5	293,9	0,71	30,8	53,1	20,8	31,5?	18,23	13,95?	6805	89,5
6,654	4,47	198,5	272,0	0,73	27,4	60,3	23,3	28,2	19,10	12,5	4128	54,3
6,693	4,56	230,7	286,0	0,81	33,9	48,6	24,3	23,4	17,4	9,94	3833	44,1
6,847	4,66	249,2	326,5	0,76	31,8	55,9	23,0	28,6	18,6	12,63	5515	65,7
6,510	**4,43**	**215,9**	**292,7**	**0,74**	**29,5**	**57,5**	**22,0**	**27,1**	**18,8**	**12,1**	**4339**	**53,6**
6,173	5,76	233,5	311,2	0,75	36,8	98,7	24,46	29,99	19,4	12,0	4210	59,2
5,930	5,46	179,8	272,7	0,66	31,4	100,7	24,7	32,9	19,6	12,8	4015	59,0
6,052	**5,61**	**179,8**	**272,7**	**0,71**	**34,1**	**99,7**	**24,6**	**31,5**	**19,5**	**12,4**	**4015**	**59,0**
6,10	4,26	177,1	253,2	0,70	27,3	58,7	20,4	26,9	19,4	12,5	3710	56,3
7,28	4,92	234,3	329,2	0,71	28,2	58,8	22,3	29,4	19,4	13,4	5525	69,8
7,31	5,06	221,2	324,0	0,68	28,2	56,7	11,4	24,1	19,3	13,9	6040	86,3
5,93	4,05	204,0	308,2	0,66	31,3	50,6	20,5	23,8	18,4	11,4	4417	62,2
6,28	4,28	201,5	248,0	0,81	31,9	58,6	23,6	27,3	19,5	12,5	3538	49,8
11,91	8,23	347,2	444,0	0,78	24,9	66,4	11,7	16,4	20,1	11,7	5245	53,5
7,09	4,85	227,2	298,8	0,76	30,6	57,7	20,9	25,6	19,4	12,0	4065	44,7
6,86	4,73	219,2	297,5	0,74	32,1	54,2	23,0	26,1	19,0	11,8	4149	47,7
6,58	**4,51**	**207,6**	**292,5**	**0,71**	**29,4**	**56,7**	**19,6**	**26,3**	**19,2**	**12,7**	**4646**	**64,9**
5,58	5,18	199,9	259,0	0,77	40,5	95,5	20,8	32,4	19,1	12,0	3646	54,4
5,13	4,78	197,9	256,0	0,77	42,7	93,2	22,9	29,9	19,0	11,9	3604	61,0
5,36	**4,98**	**198,8**	**257,5**	**0,77**	**41,6**	**94,4**	**21,9**	**31,2**	**19,1**	**12,0**	**3625**	**57,7**
10,35	6,89	287,0	376,0	0,78	24,2	71,3	19,3	21,7	20,7	13,0	4885	84,3
9,66	6,86	253,5	284,0	0,89	20,3	75,2	14,9	22,3	20,9	11,9	3127	55,8
5,17	3,61	165,0	219,8	0,75	25,7	59,5	18,0	24,3	19,6	12,4	3068	46,5
5,18	3,53	173,6	230,2	0,75	35,6	50,0	20,8	24,4	17,7	11,3	3617	61,3
7,59	**5,17**	**219,8**	**277,5**	**0,77**	**26,9**	**64,0**	**18,3**	**23,2**	**19,7**	**12,2**	**3674**	**62,0**
5,48	5,11	207,3	255,5	0,81	42,0	95,7	27,8	28,9	18,8	11,1	3318	55,2
5,07	4,73	181,3	239,6	0,76	41,2	93,0	23,7	32,6	18,8	12,5	3802	67,8
5,28	**4,92**	**194,3**	**247,6**	**0,79**	**41,6**	**94,4**	**25,8**	**30,8**	**18,8**	**11,8**	**3560**	**61,5**
6,94	4,66	232,6	336,2	0,69	26,8	59,3	20,4	24,6	17,9	10,6	4605	59,8
6,88	4,69	224,5	263,5	0,86	24,9	68,7	19,8	26,1	20,1	12,1	3299	49,8
5,96	4,09	197,8	243,2	0,85	29,2	61,2	21,1	25,7	19,2	11,5	3130	48,9
5,27	3,87	186,7	252,8	0,74	30,2	56,8	20,5	23,5	18,7	10,8	3202	45,7
6,26	**4,33**	**210,4**	**273,9**	**0,79**	**27,8**	**61,5**	**20,5**	**25,0**	**19,0**	**11,3**	**3559**	**51,1**
4,49	4,20	171,5	226,8	0,75	43,4	90,6	25,3	31,5	18,6	12,1	3489	60,1
4,45	4,14	175,2	223,3	0,78	45,3	89,4	26,0	30,2	18,5	11,6	3235	53,8
4,50	4,20	174,0	235,5	0,74	42,0	90,7	26,0	30,2	18,6	11,6	3360	56,0
4,48	**4,18**	**173,6**	**228,5**	**0,76**	**43,6**	**90,2**	**25,7**	**30,9**	**18,6**	**11,9**	**3361**	**56,6**

Puls, Kurzathmigkeit bei geringer Anstrengung, Kopfdruck, bei Kuhn, Dorn und Schubert 3 Tage nicht, da Versuch 3 und 4 hintereinander ausgeführt. Bei der Berechnung der Mittelzahl nicht Forcirte Athmung, wahrscheinlich beeinflusst durch Athmen gegen Gasuhr. — ad 33. Sackathmung und 35. Im Mittel nur einfach verwerthet.

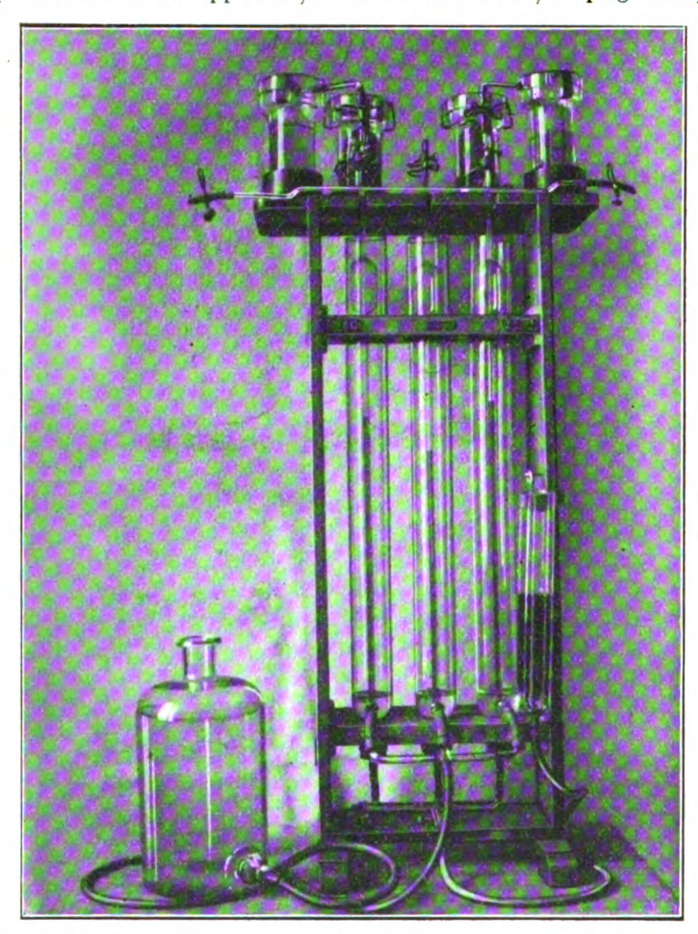
So musste es zur weiteren Kritik einer Methode, die mit den Gasspannungen rechnet, wichtig sein, sie unter gänzlich veränderten Gasdrucken, wie wir sie im Hochgebirge finden, anzuwenden.

Unter diesen Gesichtspunkten entschlossen wir uns, im Sommer 1912 im „Brandenburger Haus", 3277 m hoch in den centralen Oetzthaler Alpen gelegen, Versuche mit der Plesch'schen Methode anzustellen. Das „Brandenburger Haus" eignet sich hervorragend zur Ausführung höhenklimatischer Arbeiten. Durch die Thätigkeit der Section „Mark Branden-



burg“ des Deutschen und Oesterreichischen Alpenvereins ist inmitten der Gletscher ein Haus mit aller wünschenswerthen Bequemlichkeit errichtet, in dem man uns ein heizbares, geräumiges Zimmer für unsere wissenschaftlichen Arbeiten in dankenswerther Weise zur Verfügung stellte.

Vieler Vorbereitungen zur Reise bedurfte es nicht. Es machte uns zunächst Schwierigkeiten, einen möglichst transportablen Gasanalysenapparat herzustellen, der von Durig angegebene, auch im Zuntz'schen Werk abgebildete Apparat schien unseren Forderungen nicht genügend zu entsprechen. Das grosse Wasserbassin, der lange Eisenstab und das ständige Liegen von Schläuchen im Wasser schienen uns bedenklich. Wir gaben deshalb folgende hier abgebildete Modification des nach Zuntz und Geppert construirten Apparates, bei der Firma Götze, Leipzig-Halle, in Arbeit.



Hier wird die Temperaturconstante durch drei einzelne, kühlerähnliche Wassermäntel erzielt, die die Messbüretten umgeben. Um nun gleichtemperirtes und gemischtes Wasser in allen drei umgebenden Röhren zu erzielen, communiciren sie und stehen mit einer genügend grossen Flasche in Verbindung. Wird diese Flasche gesenkt, entleeren sich die Röhren hinein, wird sie gehoben, so fliesst gleichmässig gemischtes Wasser zurück. In unserer Abbildung ist das Wasser aus den Röhren gerade in die Flasche entleert. Montirt ist der Apparat in und an einem Kasten, der sich durch zwei hier nicht mit abgebildete Deckel verschliessen lässt und Gewähr für einen guten Transport bietet.

Durch die besondere Freundlichkeit von Herrn Geheimrath Zuntz, der uns eine seiner transportablen Trockengasuhren gütigst zur Verfügung stellte, wurde eine

Schwierigkeit überwunden, die im letzten Augenblick durch verzögerte Reparatur unserer Gasuhr entstanden war. Interessant ist es vielleicht, dass uns ein Träger eine Last von 63 kg von der Vernagt-Hütte 2766 mm über das Brandenburger Jöchl nach dem Brandenburger Haus trug.

Die Versuchsanordnung im Hochgebirge zeigt keine Besonderheit. Die Beobachtungen wurden meist früh nüchtern in Bettruhe gemacht. Versuche im Freien konnten bei dem aussergewöhnlich schlechten Wetter, das wir während unseres Aufenthaltes hatten, nicht ausgeführt werden. Alle Volumina, auch Athemtiefe und schädlicher Raum, sind auf 0° und 760 mm Hg Druck reducirt und es ist angenommen, dass Alveolar-, Sack- und Exspirationsluft mit Wasserdampf gesättigt sind, was ja mindestens für die Exspirationsluft nicht zutrifft; der aus der falschen Annahme sich ergebende Fehler ist aber nur klein.

Oben ist im Zusammenhang schon von unseren Beobachtungen über Pulsfrequenz, Hämoglobingehalt des Blutes und die Stoffwechselwerthe gesprochen. Die functionelle Methode zur Bestimmung der Gesammtsauerstoffcapacität in Blut mit dem Kolbenkeilhämoglobinometer giebt eine neue Stütze für die Annahme einer Vermehrung des thätigen Hämoglobins in der Höhe. Die Stoffwechselwerthe können, da wir unsere Lebensweise nicht genau entsprechend der Ebene einrichteten, keinen Anspruch darauf machen, einen Fortschritt gegenüber früher gefundenen zu bedeuten. Angeführt seien noch unsere Werthe der alveolären CO_2- und O_2-Tension, die sowohl für Ebene als auch für Höhe an der unteren Grenze der von anderen gefundenen liegen.

	Ebene		Höhe	
	CO_2	O_2	CO_2	O_2
Mohr	34,2	99,7	29,5	57,5
Kuhn	41,6	94,4	29,4	56,7
Dorn	41,6	94,4	26,9	64,0
Schubert	43,6	90,2	27,8	61,5

Neu sind die mit Hülfe der Doppelsackeinrichtung nach Plesch gefundenen Werthe. Die Analyse der Sackluft ergab im Durchschnitt im Hochgebirge:

4,24 pCt. CO_2
5,38 pCt. O_2,

in der Ebene:

3,44 pCt. CO_2
4,34 pCt. O_2.

Dem entspricht in der Höhe im venösen Blut

ein CO_2-Druck von 20,8 mm Hg
ein O_2-Druck von 26,4 mm Hg,

in der Ebene:

ein CO_2-Druck von 25,5 mm Hg
ein O_2-Druck von 30,9 mm Hg,

umgerechnet auf 520 mm Hg Luftdruck entsprechend dem Luftdruck auf dem Brandenburger Haus

ein CO_2-Druck von 16,9 mm Hg
ein O_2-Druck von 21,3 mm Hg.

Wir fanden also im Hochgebirge höhere Werthe für die Gasspannungen im venösen Blut, als die auf den entsprechenden Luftdruck umgerechneten,



in der Ebene gewonnenen Werthe erwarten liessen. Es tritt, und das ist eine gute Stütze für die Verwendbarkeit der Plesch'schen Methode, keine rein physikalisch, sondern eine biologisch bedingte Veränderung der Sackluft ein. Dass diese Veränderung im richtigen Sinne erfolgt, zeigt folgende Ueberlegung: Würde die Gasspannung im venösen Blut so sinken wie die im arteriellen, so würde man viel zu niedrige Werthe für das Herzschlag- und Minutenvolumen erhalten. Da nämlich die Dissociation von Sauerstoff für das Hämoglobin bei niedrigeren Sauerstoffdrucken sehr erleichtert ist (steilerer Abfall der Dissociationscurve), würden trotz etwa gleichgrosser Sauerstoffdruckunterschiede unter geringerem Gesammtdruck viel grössere Unterschiede in der Differenz des Sauerstoffgehaltes im arteriellen und venösen Blut entstehen. Das Minuten- und Schlagvolumen wird infolgedessen kleiner. Nehmen wir z. B. in einem Versuch mit an sich schon niedrigen Werthen (Versuch 2) gleiche Verminderung der Gasspannungen im venösen und arteriellen Blut an, so würden wir

ein Minutenvolumen von etwa 2200 ccm
ein Schlagvolumen von etwa 25 ccm

erhalten. Wir haben dagegen

Minutenvolumen 3833 ccm
Schlagvolumen 44,1 ccm.

Es ist wohl ohne weiteres anzunehmen, dass die letzten Werthe die richtigeren sind. Nach der obigen Kritik der Plesch'schen Methode ist sogar wahrscheinlich, dass die Schwankung in der Alveolarluft noch grösser ist als in der Sackluft, so dass sich noch etwas grössere Herzschlag- und Minutenvolumen ergeben würden. Damit ist zugleich die Hauptkritik der von uns gefundenen Werthe für Herzschlag- und Minutenvolumen gegeben. Sie sind also für die Höhe eher zu klein als zu gross befunden und betragen:

	Minutenvolumen		Schlagvolumen	
	Ebene	Höhe	Ebene	Höhe
Mohr	4015	4339	59,0	53,6
Kuhn	3625	4646	57,7	64,9
Dorn	3560	3674	61,5	62,0
Schubert	3361	3559	56,6	51,1

Wir schliessen also, dass das Minutenvolumen und damit die Herzthätigkeit in der Höhe mässig erhöht ist. Am stärksten kommt dies an den ersten Versuchstagen zum Vorschein. Das Schlagvolumen ist nach unseren Versuchen in der Höhe kleiner als in der Ebene; dies wird aber durch Frequenzsteigerung des Herzschlags übercompensirt.

Zusammenfassung.

I. Im Anschluss an frühere Arbeiten fanden wir:
   1. Geringe Erhöhung der Pulsfrequenz.
   2. Vermehrung des Hb-Gehaltes im Blut.
   3. Individuell verschiedene Steigerung des Stoffwechsels.

II. Bei der Kritik der Plesch'schen Methode ergab sich:
   1. Die erhaltene Sackluft entspricht nicht völlg der gesuchten Alveolarluft.



2. Die Sackluft wird in ihrer Zusammensetzung durch die Alveolarluft beeinflusst und folgt ihren biologischen Veränderungen.

III. Mit Hülfe der Methode wurde gefunden:

1. Die Sauerstoffspannung im venösen Blut ist im Hochgebirge relativ höher als in der Ebene. Daraus ergiebt sich ein annähernd gleicher Sauerstoffgehalt des venösen Blutes in Höhe und Ebene.
2. Das Minutenvolumen ist im Hochgebirge mässig vergrössert. Die mangelnde Erhöhung des Schlagvolumens ist theilweise durch Frequenzsteigerung des Herzschlags übercompensirt.

Benutzte Literatur.

1) Abderhalden, Zeitschr. f. Biol. 1902. Bd. 43. S. 125.
2) Bert Paul, Sur la pression barométrique. Paris 1877.
3) Bohr, Hasselbalch u. Krogh, Skand. Arch. f. Physiol. 1904. Bd. 16.
4) Bohr, Nagel's Handb. d. Physiol. 1905. Bd. 1. S. 96 u. 141.
5) Douglas, Haldane, Henderson u. Schneider, Proceedings of Royal Society. Serie B. Vol. 85. No. B 576. p. 65.
6) Durig, Physiologische Wirkungen des Höhenklimas. Wiener klin. Wochenschr. 1911. Bd. 24. No. 18. S. 619.
7) Durig u. Zuntz, Beobachtungen über die Wirkung des Höhenklimas auf Teneriffa. Biochem. Zeitschr. Bd. 39. S. 435.
8) Durig, Kolmer, Rainer u. Caspari, Physiologische Ergebnisse der im Jahre 1906 durchgeführten Monte Rosa-Expedition. Denkschr. d. Mathem. Naturw. Klasse d. Kaiserl. Akad. d. Wissensch. Wien 1909. Bd. 86.
9) Egger, Ueber Veränderungen des Blutes im Hochgebirge. 12. Congress f. innere Med. 1893. S. 262.
10) Fick, Vierordt's Daten und Tabellen. S. 161.
11) Jaquet u. Stähelin, Stoffwechselversuche im Hochgebirge. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1901. Bd. 46.
12) Jaquet, Ueber die physiologische Wirkung des Höhenklimas. Programm. Basel 1904.
13) Kronecker, Die Bergkrankheit. Berlin-Wien 1903.
14) Löwy, Die Gase des Körpers. Handb. d. Biochem. d. Menschen u. d. Thiere. Jena 1911. Bd. 4.
15) Löwy u. v. Schrötter, Untersuchungen über die Blutcirculation des Menschen. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 1. S. 197.
16) Mosso, Angelo, Der Mensch auf den Hochalpen. Leipzig 1899.
17) Plesch, Hämodynamische Studien. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. Bd. 6.
18) Derselbe, „Der Kolbenkeilhämoglobinometer", ein neuer Apparat zur functionellen Hämoglobinbestimmung. Münchener med. Wochenschr. 1910. No. 8.
19) Schapals, Das Verhalten der Blutcirculation und des Stoffwechsels beim gesunden Menschen und der Einfluss verschieden temperirter Bäder. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. Bd. 10.
20) Stäubli, Ueber den physiologischen Einfluss des Höhenklimas auf den Menschen, Festschrift. Berlin 1910.
21) Strohl, Ueber die Herzverhältnisse bei nächstverwandten Vogelarten aus den Hochalpen und der lappländischen Ebene. Centralbl. f. Physiol. Bd. 24. No. 3.
22) Zuntz, Löwy, Müller u. Caspari, Höhenklima und Bergwanderungen in ihrem Einfluss auf den Menschen. Berlin 1906.



IV.

Aus der III. medicinischen Klinik der Universität Budapest
(Director: Prof. Baron A. v. Korányi).

Untersuchungen über die Wirkung des Adrenalins auf den Respirationsstoffwechsel.

II. Mittheilung.

Von

Dr. **Dionys Fuchs** und Dr. **Nicolaus Róth.**

Vorliegende Arbeit, welche die Fortsetzung einer früheren bildet[1]), befasst sich mit Untersuchungen über die Wirkung des Adrenalins auf den Gasstoffwechsel von Diabetikern. Diese Untersuchungen schienen von zwei Gesichtspunkten aus interessant. Einestheils weil bei Diabetes mellitus, wo eine Verminderung oder ein Fehlen der inneren Secretion des Pankreas angenommen werden muss, eine relative Steigerung des entgegengesetzten Tonus zu erwarten war, entgegen dem verminderten Sympaticotonus bei Morbus Addisoni; infolgedessen musste bei Diabetikern eine andere Veränderung des Gasstoffwechsels nach Einführung von Adrenalin zu erwarten sein, als dies bei Morbus Addisoni der Fall war.

Andererseits war es fraglich, ob bei Diabetikern infolge der durch Einführung von Adrenalin erzeugten Zuckermobilisation gleichzeitig eine gesteigerte Zuckerverbrennung nachzuweisen sei. In diesem Falle müsste offenbar eine Hyperglykämie bezw. eine Steigerung derselben vorhanden sein, und die dann eventuell nicht zu Stande kommende Zuckerverbrennung würde in Anbetracht der Ursache der verminderten Zuckerspaltungsfähigkeit des Diabetikers eine directe Antwort auf die in unserer vorigen Arbeit aufgestellte Frage geben, ob nämlich die Steigerung des Respirationsquotienten nach Injectionen von Adrenalin eine primäre Wirkung sei, oder bloss eine Folge der erhöhten Zuckermobilisation.

Unsere Untersuchungen nahmen wir nach der Methode von Zunz-Geppert auf dieselbe Weise vor, wie wir dies in unserer vorigen Arbeit beschrieben haben. Von den Versuchsindividuen litten 2 an schwerem Diabetes (s. Tab. III, IV), 2 an leichtem Diabetes mellitus (s. Tab. I, II). Von letzteren beiden war der eine (s. Tab. I) im Laufe der Untersuchungen vollständig zuckerfrei. Die Kranken erhielten während der ganzen Dauer der Untersuchungen immer dieselbe Diät. Die Zusammensetzung der Diät, sowie die Zuckerausscheidung s. Tab. I—IVa, die Ergebnisse unserer Untersuchungen s. Tab. I—IVb. Die aus letzteren berechneten mittleren Werthe sind aus einer fünften Tabelle ersichtlich.

1) Fuchs und Róth, Untersuchungen über die Wirkung des Adrenalins auf den Respirationsstoffwechsel. Diese Zeitschrift. 1912. Bd. 10.



Tabelle Ia. Frau G. H., **Diabetes levis.**

Datum	Diät	Urin ccm	Urin Spec. Gewicht	Zucker pCt.	Gesammtzucker g	Aceton g	Acetessigsäure	Bemerkungen
29. 1.	Kohlenhydratfrei	1000	1022	0	0	+	0	
31. 1.	do.	1400	1021	0	0	+	0	
1. 2.	do.	1200	1022	0	0	+	0	
2. 2.	do.	1300	1020	0	0	+	0	1 mg Adrenalin
3. 2.	do.	1000	1021	0	0	+	0	1 mg Adrenalin
4. 2.	do.	980	1022	0	0	+	0	1 mg Adrenalin

Tabelle Ib.

Datum	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Athmungszahl pro Minute	Athemvolumen pro Minute Liter	O_2-Abnahme (in der Ventilationsluft pCt.)	CO_2-Zunahme (in der Ventilationsluft pCt.)	O_2-Verbrauch (pro Minute ccm)	CO_2-Ausgabe (pro Minute ccm)	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen
29. 1.	8 Uhr 53 Min.	14 Min. 13 Sec.	28	5,032	3,319	2,537	167,01	127,66	0,76	
	9 „ 13 „	11 „ 21 „	30	5,999	3,136	2,699	188,13	161,95	0,86	
	9 „ 37 „	11 „ 57 „	32	5,788	3,017	2,360	174,62	136,59	0,78	
31. 1.	8 „ 57 „	15 „ 36 „	24	4,668	3,565	2,761	166,41	128,88	0,77	
	9 „ 19 „	15 „ 25 „	21	4,229	3,987	3,049	168,61	128,94	0,76	
	9 „ 47 „	15 „ 22 „	22	4,261	4,492	3,018	189,27	123,60	0,68	
1. 2.	8 „ 40 „	12 „ 41 „	23	5,859	3,345	2,773	195,98	162,47	0,83	
	9 „ 27 „	13 „ 55 „	22	4,970	3,562	2,704	177,03	134,39	0,76	
2. 2.	8 „ 42 „	8 „ 40 „	29	7,314	2,803	2,907	205,01	212,62	1,03	8 Uhr 29 Min. 1 mg Adren.
	8 „ 59 „	10 „ 55 „	27	6,628	3,596	2,922	238,34	193,67	0,81	(P.D.) subcutan. Zit-
	9 „ 20 „	10 „ 50 „	23	6,149	4,004	2,878	246,20	176,97	0,72	tern, Palpitation.
3. 2.	8 „ 45 „	12 „ 57 „	27	5,963	3,742	3,140	223,13	187,24	0,84	8 Uhr 31 Min. 1 mg Adren.
	9 „ 5 „	14 „ 7 „	21	5,765	4,245	3,245	242,61	185,45	0,76	(P.D.) subcutan. Starkes
	9 „ 32 „	11 „ 53 „	22	6,976	4,172	2,983	291,03	208,10	0,72	Zittern, Palpitation.
4. 2.	9 „ 40 „	10 „ 37 „	25	6,021	3,661	2,429	220,43	146,25	0,66	9 Uhr 6 Min. 1 mg Adren.
	9 „ 58 „	9 „ 55 „	26	6,720	3,581	2,595	240,64	134,38	0,72	(P.D.) subcut. Sehr star-
	10 „ 18 „	11 „ 32 „	29	5,680	3,903	2,481	219,75	139,68	0,64	kes Zittern, Palpitation.

Tabelle IIa. Frau S. L., **Diabetes levis.**

Datum	Diät Eiweiss	Diät Fett	Diät Kohlenhydrat	Diät Cal.	Urin ccm	Urin Spec. Gewicht	Zucker pCt.	Gesammtzucker g	Aceton g	Acetessigsäure	Bemerkungen
3. 1.	80	210	63	2077	1500	1020	0	0	Spuren	0	
4. 1.	80	210	63	2077	1200	1021	0	0	0	0	
5. 1.	80	210	63	2077	1300	1022	0,44	5,72	Spuren	0	1 mg Adren.
6. 1.	80	210	63	2077	1600	1022	0,22	3,52	Spuren	0	1 mg Adren.



Tabelle IIb.

Datum	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Athmungszahl pro Minute	Athmungsvolum pro Minute Liter	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen
3. 1.	9 Uhr 1 Min.	13 Min. 17 Sec.	22	5,174	4,358	3,389	225,44	175,35	0,78	
	9 „ 23 „	13 „ 30 „	22	5,283	4,422	3,343	233,61	177,13	0,76	
	9 „ 54 „	13 „ 23 „	22	5,234	4,633	3,354	242,44	175,55	0,72	
4. 1.	8 „ 20 „	13 „ 45 „	22	5,029	4,417	3,278	222,14	164,85	0,74	
	8 „ 45 „	13 „ 59 „	22	5,004	4,806	3,473	240,49	173,74	0,72	
	9 „ 14 „	13 „ 30 „	22	5,178	4,670	3,379	241,81	174,96	0,72	
5. 1.	8 „ 31 „	16 „ 8 „	21	6,703	4,018	3,226	269,33	216,23	0,80	8 Uhr 20 Min. 1 mg Adren.
	8 „ 57 „	13 „ 47 „	23	7,834	3,897	2,960	305,29	231,89	0,76	(P. D.) subcutan. Nach-
	9 „ 27 „	15 „ 7 „	23	7,063	4,287	2,908	302,79	205,39	0,68	her Palpitation, Zittern.
6. 1.	8 „ 44 „	14 „ 42 „	26	7,373	4,009	2,972	295,58	219,13	0,74	8 Uhr 33 Min. 1 mg Adrenalin
	9 „ 6 „	13 „ 11 „	25	8,043	3,755	2,868	300,41	230,67	0,77	(P. D.) subcutan. Palpitation.
	9 „ 37 „	14 „ 37 „	25	7,281	4,056	2,815	295,52	204,96	0,69	Schwindel, Zittern, Schwächegefühl.

Tabelle IIIa. Gg. Ng., **Diabetes gravis.**

Datum	Diät				Urin		Zucker pCt.	Gesammtzucker g	Aceton g	Acetessigsäure	Bemerkungen
	Eiweiss	Fett	Kohlenhydrat	Cal.	ccm	Spec. Gewicht					
14. 12.	82,7	223,5	65,4	3122	1700	1032	1,87	31,7	3,67	++	
15. 12.	82,7	223,5	65,4	3122	2500	1027	1,89	47,2	0,88	+	
16. 12.	82,7	223,5	65,4	3122	2000	1025	1,1	22	2,6	+	1 mg Adren.
17. 12.	82,7	223,5	65,4	3122	3500	1022	1,0	35	6,42	++	1 mg Adren.

Tabelle IIIb.

Datum	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Athmungszahl pro Minute	Athemvolumen pro Minute Liter	O_2-Abnahme in der Ventilationsluft pCt.	CO_2-Zunahme in der Ventilationsluft pCt.	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Ausgabe pro Minute ccm	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen
14. 12.	8 Uhr 40 Min.	13 Min. 28 Sec.	22	5,090	4,496	2,933	228,85	149,29	0,65	
	9 „ 7 „	13 „ 43 „	22	5,167	4,432	2,956	229,00	152,73	0,67	
	9 „ 42 „	14 „ 21 „	22	4,948	4,415	3,135	218,45	155,12	0,71	
15. 12.	9 „ 1 „	14 „ 5 „	22	5,033	4,299	2,923	216,37	147,12	0,68	
	9 „ 23 „	13 „ 12 „	24	5,299	4,247	2,863	225,05	151,71	0,67	
	9 „ 52 „	13 „ 42 „	24	5,104	4,101	2,797	209,31	142,73	0,68	
16. 12.	8 „ 42 „	14 „ 39 „	28	4,955	3,615	2,465	179,62	122,14	0,68	8 Uhr 24 Min. 1 mg Adren.
	9 „ 7 „	17 „ 26 „	23	6,275	4,418	2,897	277,23	181,79	0,66	(P. D.) subcut. Nachher
	9 „ 35 „	17 „ 7 „	25	5,784	4,317	2,736	249,70	158,25	0,63	Palpitation, Schwindel.
17. 12.	8 „ 48 „	13 „ 39 „	23	5,129	4,192	2,874	215,00	147,41	0,69	8 Uhr 30 Min. 1 mg Adre-
	9 „ 9 „	14 „ 9 „	26	4,928	4,093	2,670	201,70	121,57	0,65	nalin (P. D.) subcutan.
	9 „ 38 „	13 „ 34 „	23	4,878	4,410	2,927	215,12	142,78	0,66	



Tabelle IVa. Sch. H., **Diabetes gravis.**

Datum	Diät: Eiweiss	Diät: Fett	Diät: Kohlenhydrat	Diät: Cal.	Urin: ccm	Urin: Spec. Gewicht	Zucker pCt.	Gesammtzucker g	Aceton g	Acetessigsäure	Bemerkungen
6. 3.	130,8	282	50,6	3354	2850	1022	0,55	15,67	0,96	++	
7. 3.	130,8	282	50,6	3354	2800	1022	0,55	15,40	5,04	++	
8. 3.	130,8	282	50,6	3354	2600	1022	0,33	8,58	4,31	++	
9. 3.	130,8	282	50,6	3354	3000	1023	0,44	13,20	2,51	++	1 mg Adren.
10. 3.	130,8	282	50,6	3354	2600	1023	0,88	22,88	2,66	++	1 mg Adren.
11. 3.	130,8	282	50,6	3354	2480	1023	0,77	18,48	1,89	++	1 mg Adren.

Tabelle IVb.

Datum	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Athmungszahl pro Minute	Athemvolumen pro Minute Liter	O_2-Abnahme (in der Ventilationsluft pCt.)	CO_2-Zunahme (in der Ventilationsluft pCt.)	O_2-Verbrauch (pro Minute ccm)	CO_2-Ausgabe (pro Minute ccm)	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen
6. 3.	8 Uhr 51 Min.	9 Min. 34 Sec.	17	4,805	5,824	4,002	279,84	192,29	0,69	
	9 „ 10 „	9 „ 8 „	19	5,031	5,512	4,022	277,31	203,34	0,73	
	9 „ 40 „	9 „ 17 „	18	5,006	5,577	3,963	279,19	198,38	0,71	
7. 3.	8 „ 47 „	8 „ 46 „	20	5,083	5,562	4,058	282,71	206,26	0,73	
	9 „ 4 „	8 „ 52 „	21	5,250	5,881	3,966	308,76	208,21	0,67	
	9 „ 25 „	8 „ 31 „	21	5,562	5,160	3,807	287,00	211,74	0,74	
8. 3.	8 „ 51 „	13 „ 6 „	20	5,255	4,913	3,672	258,18	192,96	0,75	
	9 „ 10 „	9 „ 23 „	18	5,359	5,084	3,799	272,46	203,58	0,75	
	9 „ 31 „	8 „ 17 „	20	5,753	4,733	3,597	272,29	206,93	0,76	
9. 3.	9 „ 15 „	10 „ 43 „	21	6,556	4,364	3,744	286,10	245,46	0,86	9 Uhr 10 Min. 1 mg Adren. subcutan (P. D.). Nachher 3 bis 4 Minuten lang Palpitation, Zittern, Schwächegefühl.
	9 „ 34 „	10 „ 10 „	21	6,787	4,976	3,837	337,73	260,42	0,77	
	9 „ 55 „	9 „ 15 „	21	6,234	4,734	3,439	295,12	214,39	0,72	
10. 3.	8 „ 42 „	9 „ 58 „	22	6,678	4,639	3,733	309,79	249,30	0,81	8 Uhr 36 Min. 1 mg Adrenalin subcutan (P. D.). 1/4 Stunde lang Zittern, Palpitation, Schwächegefühl.
	9 „ 00 „	8 „ 40 „	22	7,444	4,556	3,642	339,15	271,11	0,80	
	9 „ 32 „	10 „ 52 „	23	6,752	5,049	3,473	340,91	234,40	0,69	
11. 3.	8 „ 52 „	9 „ 40 „	24	7,170	4,341	3,638	311,25	260,85	0,84	8 Uhr 43 Min. 1 mg Adrenalin subcutan (P. D.). Leichtes Zittern.
	9 „ 10 „	11 „ 7 „	23	7,378	4,875	3,713	359,68	273,95	0,76	
	9 „ 34 „	8 „ 56 „	20	6,610	5,029	3,484	332,41	230,29	0,69	

Tabelle V (Mittelwerthe).

Versuchs-Nummer	Athmungszahl pro Minute	Athemvolumen pro Minute Liter	O_2-Verbrauch (pro Minute ccm)	CO_2-Ausgabe (pro Minute ccm)	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen
I	25	5,101	178,38	138,68	0,77	—
	25	6,346	236,30	180,48	0,77	Adrenalinperiode.
II	22	5,150	227,66	173,59	0,74	—
	23	7,213	295,07	218,04	0,74	Adrenalinperiode.
III	22	5,106	221,17	149,78	0,68	—
	25	5,671	233,35	154,06	0,65	Adrenalinperiode.
IV	19	5,234	279,75	213,74	0,73	—
	22	6,847	323,57	248,91	0,77	Adrenalinperiode.



Aus obigen Tabellen ist ersichtlich, dass im Allgemeinen bei Diabetikern der Respirationsquotient durch Adrenalininjectionen nicht gesteigert wird, hingegen scheint Fall 2 dafür zu sprechen, dass durch Adrenalin dennoch Zucker mobilisirt wird, da in diesem Falle der zuckerfreie Diabetiker Zucker ausschied. In den übrigen 2 Fällen, wo die Patienten nicht zuckerfrei waren, und auch im Fall 1 bewirkten die Adrenalininjectionen keine Steigerung der Zuckerausscheidung, obwohl wir uns der Annahme nicht verschliessen können, dass die Hyperglykämie auch in diesen Fällen zunahm. Aus obigen Tabellen kann daher der Schluss gezogen werden, dass Adrenalin in den Organismus eines Diabetikers eingeführt Zucker zu mobilisiren im Stande ist, jedoch wird dieser vom Organismus nicht verbrannt.

Bei normalen Individuen (vergl. unsere 1. Mittheilung) bewirkt eine Adrenalininjection in den meisten Fällen keine Steigerung des Respirationsquotienten, resp. eine gesteigerte Zuckerverbrennung; es war in diesen Fällen auch keine Glykosurie zu finden[1]).

1) Diesbezüglich theilen wir noch folgende Tabelle mit, welche sich auf die Ergebnisse bei einer Untersuchung eines 16jährigen an Ischias leidenden, aber sonst normalen jungen Mannes bezieht:

Datum	Anfang des Versuchs	Dauer des Versuchs	Athmungszahl pro Minute	Athemvolumen pro Minute	O_2-Abnahme	CO_2-Zunahme	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen
				Liter	in der Ventilationsluft pCt.		pro Minute ccm			
21. 3.	8 Uhr 47 Min.	5 Min. 53 Sec.	19	5,952	3,932	3,499	234,03	208,26	0,89	
	9 „ 2 „	8 „ 7 „	17	5.874	4,047	3,455	237,76	202.99	0,85	
	10 „ 22 „	9 „ 20 „	20	5,797	4,143	3,486	240,17	202,08	0,84	
22. 3.	8 „ 22 „	6 „ 30 „	24	6,116	4,056	3,179	248,07	194,43	0,78	
	8 „ 37 „	12 „ 25 „	23	6,032	3,873	3,090	233,62	186,39	0,80	
	9 „ 00 „	23 „ 57 „	24	6,436	3,890	3,175	250,36	204,34	0,82	
24. 3.	8 „ 58 „	9 „ 8 „	22	5,936	3,865	3,256	152,12	128,15	0,84	
	9 „ 13 „	11 „ 44 „	23	6,091	3,936	3,387	239,75	206,30	0,86	
	9 „ 32 „	21 „ 48 „	23	6,141	3,976	3,254	244,17	199,83	0,82	
25. 3.	8 „ 40 „	10 „ 23 „	23	7,436	3,662	3,267	272,31	242,93	0,89	8 Uhr 30 Min. 1 mg Adrenalin subcutan (P. D). Nach 2 bis 3 Min. Palpitation: Zittern während des ganzen Versuchs.
	8 „ 56 „	10 „ 35 „	21	7,822	3,654	3,172	285,82	248,69	0,87	
	9 „ 14 „	9 „ 49 „	22	8,053	3,584	2,927	288,62	235,71	0,82	
26. 3.	8 „ 52 „	6 „ 40 „	23	6,897	3,774	3,431	260,30	236,63	0,91	8 Uhr 45 Min. 1 mg Adrenalin subcutan (P. D.). Palpitation. Zittern während d. Versuchs.
	9 „ 8 „	8 „ 24 „	22	7,127	3,900	3,448	277,95	245,75	0,88	
	9 „ 31 „	10 „ 4 „	25	6.805	3,931	3,291	267,51	223,95	0,84	
27. 3.	8 „ 43 „	11 „ 40 „	25	6,688	3,849	3,061	257,42	204,72	0,80	9 Uhr 32 Min. 1 mg Adrenalin subcutan (P. D.). Nach der Palpitation Zittern.
	9 „ 1 „	12 „ 00 „	26	7,339	3,855	3,135	282,92	230,12	0,81	
	9 „ 18 „	14 „ 24 „	26	6,685	3,881	2,969	259,44	198,47	0,77	

Mittelwerthe:

Athmungszahl pro Minute	Athemvolumen pro Minute Liter	O_2-Verbrauch	CO_2-Ausgabe	$\frac{CO_2}{O_2}$	Bemerkungen
		pro Minute ccm			
21	6,041	231,11	192,53	**0,83**	
23	7,205	272,47	228,55	**0,84**	Adrenalinperiode.

Aus dieser Thatsache, dass nämlich bei normalen Individuen eine Adrenalininjection weder eine Steigerung des Respirationsquotienten, noch Glykosurie erzeugt, folgt, dass unter normalen Umständen Adrenalin entweder keine Hyperglykämie erzeugt, oder dass dasselbe nicht zur Zuckerspaltung führt. Einen Widerspruch zu dieser Regel bildet scheinbar jener Fall, in dem wir bei einem normalen Individuum nach Adrenalininjection eine kleine Steigerung des Respirationsquotienten bemerkten (s. die vorige Arbeit), eine Glykosurie war aber auch in diesem Falle nicht zu beobachten. In diesem Falle können wir uns die Steigerung des Respirationsquotienten mit der geringen Hyperglykämie erklären, welche nicht genügte, um eine Glykosurie hervorzurufen, jedoch eine Steigerung des Respirationsquotienten zu bewirken im Stande war. Dieser Umstand wird verständlich, wenn wir bemerken, dass normalerweise zwischen dem Hormon des Pankreas und dem Adrenalin ein gewisser Gleichgewichtszustand besteht. Damit bei einem normalen Individuum Zucker verbrennen könne, ist es nothwendig, dass der Adrenalingehalt des Organismus genügend gering sei, damit das eingeführte Adrenalin als Mobilisirungsreiz wirke, resp. damit es die antimobilisirende Wirkung des Pankreashormons übertreffe. (Aus Biedl's Untersuchungen ist bekannt, dass das Pankreas auf dem Lymphwege Körper in die Blutbahn sendet, welche die Verarbeitung des Glykogens zu Zucker verhindern.) Im Falle es dann zu einer Mobilisirung kommt, wird der Zucker von dem Pankreashormon verbrannt, was eine Steigerung des Respirationsquotienten bewirkt, wie dies in dem erwähnten Fall auch geschah.

Im Allgemeinen können wir aber sagen, dass wir unter normalen Umständen beim Menschen als Folge einer Adrenalininjection weder eine Zuckermobilisirung, noch eine gesteigerte Zuckerspaltung gefunden haben.

Unsere Versuche bei an Addison Erkrankten ergaben eine Steigerung des Respirationsquotienten nach Adrenalininjection ohne Glykosurie. Bei Morbus Addisoni und Diabetes hat also Adrenalin eine zuckermobilisirende Wirkung, doch zeigt sich diese Wirkung je nach der Krankheit auf eine andere Weise, d. h. in dem einen Falle in der Steigerung des Respirationsquotienten, in dem anderen Falle, wie dies aus Fall 2 zu sehen ist, bloss in einer auf erhöhte Mobilisation zurückzuführenden Glykosurie. Nachdem wir jedoch annehmen müssen, dass bei Morbus Addisoni der durch das Adrenalin erhaltene Sympathicotonus im Gegensatze zu dem (vielleicht durch das Pankreashormon erhaltenen) autonomen Tonus vermindert sei, konnten wir bei Diabetes an eine Verminderung des autonomen Tonus entgegen dem Sympathicotonus denken; bei normalen Individuen muss natürlich ein Gleichgewicht dieser beiden Toni angenommen werden. Wir glauben daher folgern zu können, dass sich die zuckermobilisirende Wirkung des Adrenalins nur dann geltend macht, wenn das zwischen diesen beiden Toni bestehende Gleichgewicht auf irgend eine Weise gestört wird.

Aus unseren Untersuchungen glauben wir noch einen Schluss ziehen zu können, nachdem unsere Ergebnisse jene Frage zu beantworten scheinen, welche wir in unserer vorigen Arbeit aufwarfen, nämlich wie

die Wirkung des Adrenalins zu erklären sei. Ob dasselbe nämlich Zucker mobilisire, oder ob es ausserdem auch die intermediäre Verbrennung des Zuckers steigere. Unser Fall 2 von Diabetes scheint dafür zu sprechen, dass unter Einwirkung von Adrenalin eine Zuckermobilisation zwar zu Stande komme (es entsteht Glykosurie), dass es aber nicht zu einer Verbrennung komme, woraus wir schliessen zu können glauben, dass die den Respirationsquotienten steigernde Wirkung des Adrenalins keine unmittelbare sei, sondern an einen anderen die Zuckerverbrennung fördernden Factor, wahrscheinlich an das Vorhandensein des Pankreashormons gebunden ist.

V.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität zu Lemberg.

Ueber die Wirkung des Cocains auf das Herz.

Von

Prof. Dr. **Jan Prus,**
Director des Instituts.

(Mit 1 Curve im Text.)

Der geheimnissvolle — weil bis jetzt noch nicht aufgeklärte — Einfluss des elektrischen Stromes auf das Herz hat seit 10 Jahren meine Aufmerksamkeit völlig in Anspruch genommen und mich veranlasst zum eifrigen Forschen nach den Bedingungen, von welchen die herzlähmende Wirkung des Stromes abhängt. Im Laufe dieser Forschungen trachtete ich vor Allem die Frage zu lösen, ob die, durch den elektrischen Strom verursachte und sich hauptsächlich in fibrillären Zuckungen äussernde, Herzlähmung von der Wirkung des Stromes auf die Muskeln oder eigentlich auf die Nerven oder Nervenzellen abhängt. Schon dieser Umstand, dass die Stromstärke, welche im blossgelegten Herzen fibrilläre Zuckungen hervorzurufen ausreichte, manchmal nur 1 M.-A. betrug, bewies unzweifelhaft, dass ein so schwacher Strom, kaum mit der Zunge spürbar, im Allgemeinen nicht im Stande war, lähmend zu wirken, weder auf die Muskeln noch auf die Nerven, noch auch auf die Nervenzellen des Herzens; es war also vorauszusetzen, dass der Strom irgend einen Bestandtheil des Herzens reizte.

Berücksichtigend die Forschungen von Dogiel u. A., welche bewiesen, dass im Herzen — hauptsächlich im Pericardium — sich viele sensible Nerven und Endverzweigungen der sensiblen Nerven von besonderem Baue (ähnlich wie in den Sehnen) vorfinden, habe ich vorausgesetzt, dass der Punkt, auf welchen der elektrische Strom wirkend trifft, die sensiblen Nerven sind. Da ich nun den Einfluss der Reizung der sensiblen Nerven im Herz ausschliessen wollte, habe ich mit einer 10proc. Lösung von Cocain ein kleines Gebiet des blossgelegten Herzens abgepinselt und hiernach das auf diese Weise unempfindlich gemachte Gebiet mit einem stabilen oder unterbrochenen Strome zu reizen versucht. Das Resultat dieses Verfahrens war überraschend; ich konnte nämlich die Stärke des Stromes beträchtlich vergrössern und mit einem stabilen wie auch unterbrochenem Strome durch längere Zeit Versuche anstellen (ja sogar einige oder etliche 10 Minuten), und trotzdem erschienen keine fibrillären Zuckungen, während im Gegentheil nach dem Verschieben der Elektroden auf das nicht unempfindlich gemachte Gebiet sich gewöhnlich sogleich die Herzlähmung einstellte.

Solche Versuche machte ich an Kaninchen, Katzen und insbesondere an Hunden, deren Herz nicht nur auf den elektrischen Strom, sondern auch auf mechanische Einwirkungen sehr empfindlich ist und allzuleicht mit fibrillären Zuckungen reagirt. Die Thiere habe ich mit Morphium und Chloroform oder mit Aether eingeschläfert. Den Brustkorb öffnete ich durch Durchsägen des Brustknochens in der Medianlinie.

In einzelnen Fällen habe ich an nach meiner Methode wiederbelebten Thieren experimentirt, und überdies habe ich Versuche an ausgeschnittenen Herzen angestellt, die ich dann nach der Langendorff'schen Methode zur neuerlichen Thätigkeit gebracht habe.

Im weiteren Laufe meiner Forschungen habe ich die Infiltrationsmethode von Schleich angewendet, d. h. ich habe mit der Pravatz'schen Spritze eine schwache Lösung von Cocain (0,02 auf 1 g Wasser) unter das Pericardium eingespritzt. Die auf diese Weise unempfindlich gemachten Gebiete konnte man mit dem elektrischen Strome reizen, ohne dass man das Erscheinen von fibrillären Zuckungen zu befürchten hatte. Um die Elektroden in weiterer Entfernung stellen zu dürfen, habe ich grössere Flächen des Herzens unempfindlich gemacht, entweder durch Bepinseln mit 10proc. Cocain, oder auch nach der Methode von Schleich. Falls der Grad der Unempfindlichkeit sich als genügend erwies, so hat die Reizung mit dem elektrischen Strome, sogar von beträchtlicher Stärke, keine Herzlähmung hervorgerufen.

Wenn ich aber zwei Drittel der Herzfläche vermittelst des Cocains unempfindlich machte, so bemerkte ich, dass die Herzbewegungen langsamer wurden, dazu noch, dass die Systole in Form einer ausdrücklichen Welle sich einstellte, laufend von der Mündung der Venen zu den Vorkammern, dann längs der Kammern bis zur Herzspitze. Die Reizung des Herzens mittelst des elektrischen Stromes verursachte gleichfalls eine wellenförmige Zuckung. Nachdem ich aber die ganze Oberfläche des Herzens unempfindlich machte, wurden die Bewegungen des Herzens immer langsamer — und nach einiger Zeit hörte das Herz auf zu schlagen, und zwar in der Diastole; nachdem aber zeigte sich unter der Wirkung des elektrischen Stromes noch eine wellenförmige schwache Zuckung.

Diese Wahrnehmungen führten mich zur Voraussetzung, dass die fibrillären Zuckungen des Herzens, welche unter dem Einfluss des elektrischen Stromes entstehen, als Folgen der Reizung der Endverzweigungen der **sensiblen** Nerven im Herzen zu betrachten sind, weil nach dem Unempfindlichmachen dieser sensiblen Endverzweigungen der elektrische Strom keine fibrillären Zuckungen des Herzens hervorruft. Diese Wahrnehmungen spornten mich ferner an, die Wirkung des Cocains auf das Herz gründlich zu erforschen.

Da ich nun den Wirkungskreis des centralen Nervensystems auf das Herz sammt und sonders auszuschliessen trachtete, gleichfalls mit Rücksicht darauf, dass das Einführen von Cocain in den allgemeinen Blutkreislauf vermittelst kleiner Dosen keine Veränderung in der Herzthätigkeit hervorruft, in einer grösseren Dose aber einen raschen Tod des Thieres mitten unter Krämpfen herbeiführt, beschloss ich, meine Experimente an ausgeschnittenen (isolirten) Herzen, nach Wiederbelebung derselben mittelst der Langendorff'schen Methode, durchzuführen.

Zu diesem Zwecke schnitt ich das Herz des vor einem Augenblicke mit einer in's verlängerte Mark gerichteten, Revolverkugel erlegten Thieres, oder eines durch einen Hieb in die Gegend des verlängerten Marks getödteten Thieres aus und spülte dasselbe sogleich mit einer physiologischen Kochsalzlösung gründlich ab. Hierauf



führte ich in die Aorta eine Canüle aus Glas auf diese Weise ein, dass das Ende des Glasröhrchens sich oberhalb der halbmondförmigen Herzklappen befand und, nachdem ich die Canüle genügend stark, so dass sie aus der Aorta nicht etwa herausschlüpfen konnte, unterbunden, verband ich dieselbe mit dem Langendorff'schen Apparat, welcher die von Ringer und Locke angegebene, beständig mit Sauerstoff gesättigte und in einer Temperatur von 37° C erhaltene Flüssigkeit in sich fasste. Sobald das Herz nach kurzer Zeit — gewöhnlich schon nach einigen Minuten — zu schlagen anfing, habe ich das Häkchen des Myographs an die rechte oder linke Herzkammer angeheftet, und zwar auf diese Weise, dass das Ende des Hebels auf dem Kymograph die krumme Linie zu zeichnen vermochte, welche ein glaubwürdiges Abbild der Herzbewegungen war, wobei die Systole ein Zeichen hinauf, die Diastole hingegen ein Zeichen hinunter machte.

Zu derartigen Untersuchungen passt am besten das Herz einer Katze, weil man es am ehesten wiederbeleben kann, und ist dasselbe so sehr widerstandsfähig, dass man damit einige Stunden Versuche anstellen kann. Weniger widerstandsfähig erweist sich das Herz des Kaninchens. Das Wachrufen des Kaninchensherzens erfordert viel sorgfältiges und vorsichtiges Vorgehen, und trotzdem ist es manchmal unmöglich, das Kaninchenherz zu beleben, aus Gründen, die sich manchmal nicht näher erklären lassen. Hier und da kommt es vor, dass die rechte Herzkammer sich zusammenzieht, während man die linke Kammer auf keine Weise zum rhythmischen Pulsiren anregen kann.

Am häufigsten tritt die Thätigkeit beider Kammern gleichzeitig auf, wobei gewöhnlich die rechte Kammer stärker pulsirt als die linke. Fälle, in welchen die linke Kammer stärker sich zusammenzieht als die rechte, sind selten genug. Am schwierigsten ist es, das Herz des Hundes wieder zu beleben. Die Ursache davon ist, meiner Ansicht nach, hauptsächlich der Umstand, dass die „Ringer-Locke“'sche Flüssigkeit für das Herz eines Hundes nicht entsprechend ist. Um ein isolirtes Hundeherz neu zu beleben, musste ich meistentheils defibrinirtes Blut von einem Hunde gebrauchen, statt der Ringer-Locke'schen Flüssigkeit, oder zur ebengenannten Flüssigkeit eine mehr oder weniger gleiche Quantität defibrinirtes Blut oder mindestens die Hälfte davon hinzufügen. Ich leugne nicht, dass der Grad der Klebrigkeit der Flüssigkeit dabei auch eine gewisse Bedeutung hat, eine Lösung aber von Gummi arabicum, beigemischt zur Locke'schen Flüssigkeit, weist keine so gute Wirkung auf, wie die Hinzugabe von defibrinirtem Blute. Das Herz des Hundes, weil schwerer als das des Kaninchens, spannt stärker die Aorta, an welcher es hängt, an, deshalb eben verkleinern sich unzweifelhaft die kleinen Oeffnungen, die den Anfang der Kranzarterien des Herzens bilden, was natürlich den Kreislauf in diesen Arterien erschwert. Man kann zwar die Wirkung der Schwerkraft vermindern — durch Hineinlegen des Herzens in ein mit Locke-Flüssigkeit gefülltes Gefäss —, dieses Verfahren aber erschwert das Aufzeichnen der Herzbewegungen auf dem Kymograph.

Da ich nun die meisten Versuche an den Herzen von Kaninchen anstellte, und zwar 75, deshalb schreite ich in erster Linie zum Besprechen des Einflusses von Cocain auf das Herz eines Kaninchens.



Die Wirkung des Cocains auf das ausgeschnittene Herz eines Kaninchens.

Sobald ein unter dem Einfliessen der Locke'schen Flüssigkeit bei entsprechender Temperatur und unter passendem Drucke isolirtes und dabei mit dem Apparate von Langendorff verbundenes Kaninchenherz deutlich schon sich zusammenzuziehen anfing, da führte ich die Pravatz'sche Nadel in das Gummiröhrchen ein, welches die Glascanüle mit dem Langendorff'schen Apparat verband; nun achtete ich darauf, dass beim entsprechenden Befestigen aller Apparate dieses Unternehmen nicht etwa die Lage des Herzens verändern und dadurch auch die Curvenlinie beeinträchtigen möchte. Hiernach spritzte ich in das obengenannte Gummischläuchen eine entsprechende Dose von der Cocainlösung zu dem Zwecke ein, damit das Cocain, sobald es sich mit der Locke-Flüssigkeit vermengt, in die Kranzarterien des Herzens hinauffliesst. Das Cocain (Cocainum muriaticum Merck) löste ich in verschiedenen Verhältnissen auf, entweder in destillirtem Wasser oder in einer physiologischen Kochsalzlösung, oder am häufigsten direct in der Locke'schen Flüssigkeit, um in die Kranzarterien des Herzens keine andere Flüssigkeit einzuführen, als die Locke'sche Flüssigkeit. Was die Concentration des Cocains anbelangt, so gebrauchte ich zu meinen Versuchen folgende Lösungen: 1 : 10000 — 1 : 1000 — 1 : 100 — 1 : 10.

Die schwächste Lösung von Cocain, d. i. 1 : 10000, wirkt schon dann sichtbar auf das Herz des Kaninchens, sobald wir in die Gummicanüle, welche den Langendorff'schen Apparat mit dem Glasröhrchen vereinigt, das sich in der Aorta befindet, mittels der Pravatz'schen Spritze einen Strich, d. h. den zehnten Theil einer Grammspritze, von dieser Lösung hineinspritzten, somit $^1/_{100}$ mg des Cocains. Selbst unter Einwirkung von einer so winzig kleinen Dose von Cocain wird die Systole bereits um die Hälfte der ursprünglichen Höhe niedriger.

In dem Versuche, der im Protokoll als No. 978 eingetragen ist, betrug die Systole (aufgezeichnet auf dem Kymograph als eine Welle) 24 mm vor der Einspritzung des Cocains, nach dem Einspritzen von Cocain aber verminderte sie sich allmählich so, dass nach 10 Sec. die Systole 19 mm betragen hat, nach 19 Sec. nur 15 mm, nach 30 Sec. 13 mm, und nach 40 Sec. kaum 12 mm; durch die folgenden 20 Sec. erhielt sich die Systole auf derselben Stufe, wonach sie sich zu heben begann, so dass nach 60 Sec. vom Augenblicke der Einspritzung von Cocain die Welle 13 mm betrug, nach 80 Sec. 14 mm, nach 90 Sec. 15 mm, nach 100 Sec. 16 mm, nach 110 Sec. 17 mm, nach 120 Sec. 18 mm, nach 130 Sec. 19 mm, nach 140 Sec. 20 mm, nach 150 Sec. 21 mm, nach 160 Sec. 22 mm, nach 170 Sec. 23 mm, nach 180 Sec. 24 mm. — 40 Sec. hindurch wurde die Systole immer kleiner, und zwar um die Hälfte des ursprünglichen Standes, hierauf erhielt sie sich während 20 Sec. auf dieser Stufe, nachher wieder erhob sie sich in 120 Sec. bis zur anfänglichen Höhe. Die Dauer also, die nöthig war zur Erreichung der ursprünglichen Systole, war 3mal grösser als die Dauer des Kleinerwerdens der Systole bis auf's Minimum, und 6mal grösser als die Dauer der kleinsten Systolen. Im Allgemeinen währte die Periode des allmählichen Grösserwerdens der Systole 2mal so lange, wie die Periode der vorhergehenden Verminderrung der Herzthätigkeit. Die Wirkung des Cocains dauerte 180 Sec., oder 3 Min. Die Zahl der Systolen erlitt



keine Veränderung während der ganzen Zeit, und zwar betrug sie 14 Schläge auf 20 Sec.

In einigen Fällen konnte man ausser der Verkleinerung der Systole eine Verlangsamung der Herzthätigkeit beobachten.

Und so betrug im folgenden Versuche die Höhe der Welle vor der Einspritzung des Cocains 35 mm, und die Zahl der Pulsschläge 15 in 20 Sec., nach dem Einspritzen aber verringerte sich die Höhe der Systole in der Zeit von 30 Sec. stufenweise bis auf 18 mm, d. h. fast um die Hälfte, während die Zahl der Pulsschläge bis auf 14 pro 20 Sec. sank. Auf der untersten Stufe erhielt sich die Höhe der Systole 20 Sec. lang, wonach sie sich langsam zu heben begann, natürlich in dem Maasse, als die Locke-sche Flüssigkeit das Cocain vom Herzen mehr und mehr ausspülte. Nach 100 Sec. kehrte die Herzthätigkeit zu dem Stande zurück, in welchem sie sich vor dem Einspritzen des Cocains befand, und zwar in Hinsicht darauf, was die Kraft der Systole und was die Zahl der Herzschläge anbelangt. Die Wirkung des Cocains dauerte also 150 Sec., d. h. $2^1/_2$ Min. — In einem anderen Versuche betrug die Höhe der Systole vor dem Einspritzen des Cocains 20 mm, nach der Einspritzung aber sank sie im Laufe von 10 Sec. auf 10 mm, also bis zur Hälfte; Systolen gab es auf 20 Sec. vor dem Einspritzen 28, nach dem Einspritzen hingegen 26. Die niedrigste Stufe der Welle hat sich 10 Sec. lang erhalten, nach 40 Sec. kehrte die Herzthätigkeit zum ursprünglichen Stande zurück: die Wirkung des Cocains dauerte somit $10 + 10 + 40 =$ 60 Sec. lang, mithin 1 Minute.

Eine Dose von 0,05 mg Cocain oder $^1/_2$ g der 1 : 10000-Lösung wirkt deutlicher.

So z. B., während vor dem Einspritzen des Cocains die Höhe der Systole sich auf 26 mm belief, fiel dieselbe nach der Einspritzung schon nach 10 Sec. auf 15 mm herab, nach 20 Sec. auf 8 mm, worauf sie sich auf dieser niedrigsten Stufe 30 Sec. lang erhielt, um dann langsam sich wieder zu heben, so dass sie nach 50 Sec. vom Augenblick der Einspritzung 10 mm betragen, nach 60 Sec. 10 mm, nach 70 Sec. 11 mm, nach 80 Sec. 12 mm, nach 90 Sec. 12 mm, nach 100 Sec. 13 mm, nach 110 Sec. 13 mm, nach 120 Sec. 18 mm, nach 130 Sec. 20 mm, nach 140 Sec. 20 mm, nach 150 Sec. 21 mm, nach 160 Sec. 22 mm, nach 170 Sec. 23 mm, nach 180 Sec. 24 mm, nach 190 Sec. 25 mm, nach 200 Sec. 26 mm.

Die Zahl der Pulsschläge betrug in 20 Sec. vor dem Einspritzen des Cocains 12, hingegen nach der Einspritzung nur 10 Schläge auf 20 Sec. Die Systole wurde kleiner, beinahe um $^1/_3$ der ursprünglichen Höhe, innerhalb der ersten 20 Sec., da sie von 26 mm auf 8 mm herabsank; auf der untersten Stufe erhielt sie sich 30 Sec. lang, und erst langsam, weil im Laufe von 150 Sec., hat sie sich zur ursprünglichen Höhe erhoben, d. h. in einer 5mal längeren Zeit erholte sie sich, als das Maximum der Wirkung des Cocains dauerte.

Eine Dose von 0,1 mg Cocain, oder $^1/_{10}$ g der 1 : 1000-Lösung von Cocain, vermindert in einigen Secunden die Systole auf Null, und hebt die Herzthätigkeit auf 1 oder 2 Secunden auf; eine solche Dose wirkt also schon lähmend auf das Herz.

Beispiel: Vor dem Einspritzen des Cocains betrug die Systole 25 mm, nach dem Einspritzen von Cocain sank sie stufenweise, so dass jede folgende Systole von der vorhergehenden 1 oder 2 mm kleiner wurde. Nach 14, jedesmal kleineren, Systolen hörte nach 8 Sec. die Herzthätigkeit auf die Dauer von 2 Sec. auf, wonach sich die erste Systole von 5 mm einstellte, hierauf wurden die Systolen immer grösser und grösser, so dass nach 100 Sec. sie schon die Höhe von 22 mm, und nach 120 Sec. die ursprüngliche Höhe erreichten. Die Zahl der Pulsschläge belief sich vor der Ein-



spritzung des Cocains auf 32 in 10 Sec., und im Laufe von 6 Sec. nach dem Einspritzen war sie gleich Null; als aber das Herz aufs Neue zu schlagen begann, da wurde die Herzthätigkeit langsamer, und zwar gab es durchschnittlich 12 Pulsirungen in 10 Sec. Die zum Zurückbringen des Herzens zur anfänglichen Thätigkeit nöthige Frist erwies sich hiermit 60 mal grösser als die Dauer, in welcher die Lähmung des Herzens angehalten hat.

Die Dosis von 0,5 mg Cocain in einer Lösung von 1 : 1000 lähmt das Herz schnell auf die Dauer von 4—5 Secunden.

Und so z. B.: Sobald die Höhe der Systole 18 mm vor der Cocaineinspritzung betragen hat, fiel dieselbe im Laufe von 6 Sec. nach dem Einspritzen des Cocains auf Null herab und die Herzlähmung währte 5 Sec.; hiernach traten winzige, kaum $^1/_2$ mm betragende Systolen ein, die sich nach 20 Sec. auf 1 mm erhoben; nach 100 Sec. erreichten dieselben die Höhe von 6 mm, nach 200 Sec. die Höhe von 12 mm, und erst nach 300 Sec. erhoben sie sich zur ursprünglichen Höhe, d. h. 18 mm.

Das Zurückführen der Herzthätigkeit zur anfänglichen Kraft erforderte, im Vergleich zur Dauer der Herzlähmung, also 60 mal mehr Zeit. Was die Zahl der Herzschläge anbelangt, so hat vor dem Einspritzen des Cocains die Zahl 15 auf 10 Sec. betragen, nach dem Reactiviren der Herzthätigkeit erschienen kaum 5 Systolen auf 10 Sec., und hiernach stieg allmählich die Zahl der Pulse auf 15.

Eine Dosis von 1 mg Cocain, entweder in einer Lösung von 1 : 1000, oder aber in einer von 1 : 100, lähmt das Herz fast augenblicklich auf mehr weniger als 20 Sec. dauernde Zeit. Als Beispiel führe ich folgendes Experiment an:

Die Höhe der Systole betrug vor der Einspritzung 18 mm, und die Zahl des Pulses auf 10 Sec. 12. Knapp nach dem Einspritzen wurden zwei Systolen von ganz gleicher Höhe und in einem gleichen Tempo wahrnehmbar, hierauf eine etwas niedrigere Systole, und zwar 14 mm hoch, dann noch eine niedrigere, kaum 7 mm hoch; von diesem Augenblick aber, d. h. von der 4. Sec. seit der Einspritzung des Cocains, hörte das Herz auf, sich zusammenziehen. Die Lähmung währte, wie gesagt, 20 Sec. Nach diesem Zeitraum erschien die erste Spur von der Systole als ein $^1/_2$ mm hoher Strich auf dem Kymograph. Nach 6 Sec. zeigte sich eine zweite Systole, ebenfalls 0,5 mm, und nach späteren 6 Sec. eine Welle, 1 mm hoch — nach noch weiteren 6 Sec. wurde sie noch grösser, bis auf 3 mm. Von da an erschien die Systole in derselben Höhe (3 mm) 7 mal, mehr weniger alle 4 Sec. Hierauf wuchs die Systole auf 4 mm und erschien 10 mal je 3 Sec., dann betrug sie 5 mm. Im weiteren Verlaufe wuchs die Systole stufenweise so heran, dass sie nach späteren 104 Sec. 8 mm hoch wurde, und nachher, nach 17 Minuten, ihre anfängliche Höhe von 18 mm erreichte.

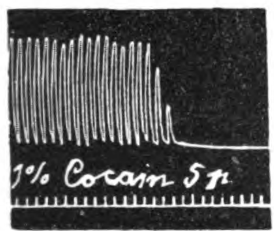
Die Zahl der Systolen in je 10 Sec. betrug anfangs, nach dem Aufhören der Herzlähmung, kaum 2 Schläge, hiernach aber vergrösserte sich die Zahl der Pulse so, dass nach 30 Sec. 3 Pulsschläge waren, nach 60 Sec. 4, nach 180 Sec., d. h. damals, wie die Systole 8 mm gleich wurde, waren schon 14 Schläge in 10 Sec., also um 2 Schläge mehr als vor dem Einspritzen des Cocains. Damit das Herz nach der Lähmung durch das Cocain zu seiner ursprünglichen Energie zurückkehren sollte, bedurfte man einen Zeitraum von 10 Min. — ergo 30 mal so viel, wie die 20 Sec. dauernde Herzlähmung.

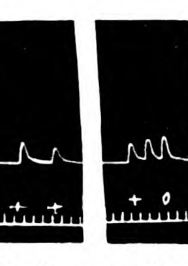
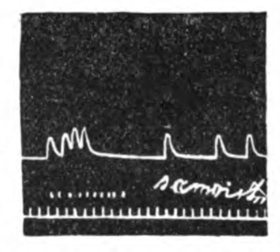
Die Dose von 5 mg Cocain hemmt die Herzthätigkeit durchschnittlich auf die Dauer von 3 Minuten. Als Beispiel führe ich folgenden Versuch an:

Die Höhe der Systole vor dem Einspritzen des Cocains 16 mm, Pulsschläge in 10 Sec. 14. Unmittelbar nach der Einspritzung des Cocains erschienen nur noch drei

Pulsschläge, und zwar der erste Pulsschlag in 15 mm betragender Systole, der zweite in einer 12 mm hohen, und der dritte in einer 5 mm hohen, wonach ein Anhalten der Herzthätigkeit in der Diastole eintrat durch 190 Sec., d. h. durch 3 Min. und 10 Sec. Nach dieser Frist erschien die erste Systole in einer 2 mm hohen Welle, darauf nach 18 Sec. eine zweite 2 mm hohe Systole, nach 10 Sec. wiederum eine so hohe Welle, wonach alle 4 Sec. 5 Systolen, gleichfalls 2 mm hoch. Von da an vergrössert sich stufenweise die Systole, wobei bigemine und trigemine Pulsschläge von gleichförmigen oder ungleichförmigen Wellen auftraten. Die Zahl der Pulse betrug auf 10 Sec. durchschnittlich 6. Die Zeit, welche von der ersten Systole nach der Herzlähmung bis zu dem Augenblick verfloss, in welchem das Herz ebenso energisch wie vor dem Einspritzen schlug, hat gegen 15 Minuten gedauert.

In einem anderen Versuche (wie Abb. 1 zeigt) betrug die Systole vor der Einspritzung des Cocains 18 mm, die Zahl der Herzschläge aber auf 10 Sec. 11. Nach dem Einspritzen von 5 mg Cocain folgte eine totale Herzlähmung. In Hinsicht darauf, dass dasselbe Herz nach dem Einspritzen einer kleineren Dose, und zwar 4 mg Cocain, einer Lähmung auf die Dauer von 3 Minuten erlag, nachher im Laufe von 5 Minuten ihre anfängliche Energie in Bezug auf die Contractionsstärke wiedergewann, so unter-



Die Abbildung stellt eine Curvenlinie der Systolen eines isolirten Kaninchenherzens, vor und nach dem Einspritzen von 5 mg Cocain (in einer $^1/_{100}$-Lösung), dar, ebenso das Resultat der Reizung eines mit dieser Dosis Cocain gelähmten Herzens vermittelst eines stabilen Stromes, gleichfalls das Eintreten der ersten selbständigen Systolen. Die Zeichen + und die senkrechten Striche bezeichnen den Augenblick des Reizens des Herzens. Die untere Linie zeigt die Secunden an. Die Lücken der Curven betragen je 10 Secunden. Die Unempfindlichkeit des Herzens auf den Strom dauerte 42 Secunden. „samoistn“ bedeutet selbständige Herzcontractionen, „+ 0“ bedeutet continuirliche Galvanisation des Herzens durch 4 Secunden, in welchen 3 Herzcontractionen erschienen sind. Vor dem Auftreten der selbständigen Herzcontractionen und nach 4 Systolen in Folge von vier momentanen elektrischen Reizungen ist refractäres Stadium eingetreten, in welchem sechs momentane Reizungen keine Herzcontraction herbeigeführt haben.

liegt es keinem Zweifel, dass, wenn ich den elektrischen Strom (und zwar einen stabilen von 10 M.-A., 6 Volt) auf's Herz nicht angewandt hätte, um sich nämlich zu überzeugen, ob das Herz auf den elektrischen Strom reagirt, so hätte die Herzlähmung noch wenigstens etwa 3 Minuten gedauert, der elektrische Strom aber regte das Herz zur selbständigen Thätigkeit bedeutend früher an, nämlich nach 1 Minute und 34 Secunden.

Die Dosis von 10 mg Cocain in einer 1 : 100- oder 1 : 10-Lösung bewirkt ein sofortiges Einstellen der Herzthätigkeit in einer Diastole auf die Dauer von mehr oder weniger als 5 Minuten.

So hat z. B. vor dem Einspritzen des Cocains die Systole 17 mm betragen, die Zahl der Pulsschläge auf 10 Sec. 12. Während des Einspritzens von Cocain senkte sich die erste Systole auf 13 mm, die zweite auf 6 mm, die dritte Systole aber (als die Einspritzung zu Ende war) bis auf 0,5 mm, wonach das Herz in einer Diastole zu schlagen aufhörte. Die erste Spur von einer Systole erschien erst nach 5 Min. Stufenweise heben sich dann die Systolen.

Eine Dose von 50 mg Cocain in einer 10proc. Lösung lähmt das Herz augenblicklich in einer Diastole auf die Dauer von zehn oder mehr Minuten, wonach die Herzbewegungen allmählich zur anfänglichen Energie zurückkehren.

Die Dose von 100 mg Cocain in derselben 10proc. Lösung hebt die Herzbewegung plötzlich auf die Dauer von einer halben Stunde, oder sogar noch länger, auf.

Nach Verlauf dieser Frist beginnt das Herz anfangs sehr schwach, späterhin nach und nach stärker zu schlagen und können die Systolen ihre ursprüngliche Höhe nach sehr langer Dauer, nach einer halben Stunde oder erst nach einigen Stunden, wiedererreichen.

Aus meinen, auf eine grosse Scala und noch zu einem anderen Zwecke durchgeführten, Versuchen geht hervor: dass das Cocain durch eine verschieden lang dauernde Zeit, abhängig von der Grösse der Dose, die Herzbewegungen schwächt oder einstellt. Kleine (in einer Lösung 1 : 10000) 0,01—0,1 mg betragende und in die Kranzarterien eingebrachte Dosen von Cocain vermindern die Energie der Systolen und verlangsamen den Rhythmus der Herzschläge. Mittlere Dosen von 0,1—1 mg Cocain (in einer Lösung 1 : 1000) halten die Herzbewegungen auf, und zwar in Diastole auf die Zeit von einigen oder etlichen zehn Secunden. Grosse Dosen von 1—10 mg (in der Lösung 1 : 100) stellen die Herzbewegungen in Diastole auf einige Minuten ein. Ganz grosse Dosen von 10—100 mg (in einer Lösung 1 : 10) halten die Herzthätigkeit durch einige oder etliche zehn Minuten, ja sogar durch eine halbe Stunde und darüber, auf.

Wovon hängt nun diese Wirkung des Cocains ab? Hängt das Einstellen der Herzbewegungen von der Lähmung der Nerven ab, oder vielmehr von der Lähmung der Muskeln? Falls das Einstellen der Herzbewegungen von der Nervenlähmung abhängig ist, hat diese Lähmung einen Bezug auf die motorischen Nerven oder eigentlich auf die sensiblen?

Ausgehend von der Voraussetzung, dass das Cocain hauptsächlich auf die Endverzweigungen der sensiblen Nerven seine Wirkung ausübt, und zugleich berücksichtigend die Resultate der histologischen Untersuchungen Dogiel's und Anderer, welche das Vorhandensein einer Menge von Endverzweigungen der sensiblen Nerven im Herzen andeuten, antworte ich auf die aufgestellten Fragen mit voller Bestimmtheit, dass das Cocain im Herzen vor Allem auf die Endverzweigungen der sensiblen Nerven lähmend wirkt.

Für diese Behauptung spricht die schon oben in der Einleitung erwähnte und von mir gemachte Erfahrung, dass nach dem Einpinseln eines gewissen Gebiets der Herzoberfläche eines blossgelegten Herzens der elektrische Strom gewöhnlich keine reflectorische Herzlähmung, meiner Ansicht nach, unter Erscheinungen von fibrillären Zuckungen (Delirium cordis) mit sich bringt.

Schwieriger jedoch ist es, auf die Frage zu antworten, ob wir mit der Voraussetzung, dass das Cocain die Endverzweigungen der sensiblen

Nerven lähmt, damit auch das Aufhören der automatischen Bewegungen des Herzens zu erklären im Stande sind.

Das Beispiel des Aufhörens der willkürlichen Bewegungen nach erfolgter Lähmung der sensiblen Nerven ist uns wohl bekannt.

Bekanntlich haben Sherrington, Hering und Andere eine motorische Lähmung bei den Thieren durch Durchschneiden vieler hinterer Rückenmarkswurzeln hervorgerufen. Diese Lähmung, die auf diese Weise durch Vernichten der sensiblen Nerven, also der centripetalen Bahnen, entstanden ist, wurde centripetale Lähmung benannt.

Die Lähmung dieser Art erklären wir uns durch die Annahme, dass jede willkürliche Bewegung vermittelst des gleichzeitigen Mitwirkens der motorischen und der sensiblen Impulse vor sich geht, und dass die sensiblen Impulse jede Bewegung auf reflectorischem Wege coordiniren, durch Aussenden entsprechender reflectorischer Impulse nicht nur zu den Muskeln, die als Agonisten bezeichnet werden, sondern auch zu den Antagonisten, um in ihnen einen entsprechenden Tonus aufrecht zu erhalten.

In Fällen, wo das Empfinden durch das Durchschneiden vieler hinterer Rückenmarkswurzeln gänzlich gelähmt ist, da kann nicht nur kein Reflex entstehn, weil der Reflexbogen in den sensiblen Nerven unterbrochen wurde, sondern man kann auch keine beabsichtigte willkürliche Bewegung ausführen, trotzdem die motorischen Bahnen und die Muskeln gesund geblieben sind. Dies geschieht deshalb, weil zu den psychomotorischen Centren in der Gehirnrinde, aus welchen der Wille die motorischen Impulse vermittelst der motorischen Nerven nach den Muskeln hin aussendet, gleichzeitig die sensiblen Impulse nicht anlangen, welche die beabsichtigte Bewegung zu coordiniren und von der gegenseitigen Lage der entsprechenden Glieder zu berichten hätten. Das psychomotorische Centrum also, sobald es des anregenden Einflusses der sensiblen Nerven entbehrt, kann nicht thätig sein, und die Glieder, auf welche der Wille zu wirken nicht im Stande ist, bezeichnen wir als motorisch gelähmt, obgleich in diesem Falle die motorischen Bahnen intact geblieben sind.

Demnach können wir analog zugeben, dass das Cocain, nachdem es die Endverzweigungen der Gefühlsnerven im Herzen unempfindlich gemacht hat, es nicht gestattet, den Impulsen von der Peripherie zum automatischen Centrum, welches sich im Herzen befindet, zu gelangen, wodurch dieses motorische Herzcentrum, ähnlich wie das psychomotorische Centrum in der Gehirnrinde, aus Mangel an Impulsen zu wirken aufhört und das Herz seine Thätigkeit in Diastole einstellt.

Diesem Vergleiche kann man aber den Vorwurf machen, dass es zwischen der Thätigkeit des Willens und der Thätigkeit eines Automaten, wie es ein solcher das Herz selbst ist, einen Unterschied giebt. In Anbetracht dessen führe ich nun einige Beispiele des Einstellens der automotorischen Thätigkeit nach eingetretener Lähmung der sensiblen Endverzweigungen an.

van Ryberck hat an jungen Haifischen auf diese Weise Versuche angestellt, dass er sie in einem Glasgefässe unterbrachte, das mit Meer-

wasser gefüllt war, zu dem man eine entsprechende Quantität Cocain hinzusetzte. Solange wenigstens ein kleiner Theil der Oberfläche des Haifisches, z. B. ein Theil des Maules, der unempfindlich machenden Wirkung des Cocains nicht erlag, solange ging der Athmungsprocess ziemlich gut vor sich; im Augenblick aber, als die ganze Oberfläche des Haifisches mit der Cocainlösung in Berührung kam und unempfindlich wurde, da hörte das Athmen gänzlich auf. Auf Grund derartiger Versuche gelangte v. Rynberck zum Schlusse, dass die automatische Thätigkeit, die man das Athmen nennt, eine Reflexthätigkeit ist, und zwar hervorgerufen durch die Wirkung der sensiblen Impulse von der Haut und Schleimhaut des Rachens, der Nase usw. aus.

Die automatische Thätigkeit der Meduse wird ebenfalls als ein Reflex betrachtet, welcher nach dem Unempfindlichmachen vermittelst des Cocains oder nach dem Durchschneiden der sensiblen Nerven sich einstellt (Bethe).

Als ich über den Mechanismus der automatischen Thätigkeit des Herzens nachdachte, neigte ich mich schon seit langem zur Voraussetzung hin, dass die automatische Thätigkeit des Herzens ein Reflex ist, welcher durch die Reizung der Endverzweigungen der sensiblen Nerven erfolgt, jedenfalls doch durch Reizung der centripetalen Nerven im Herzen und durch Uebertragung dieses Impulses auf die motorischen Ganglien, welche sich im Herzen befinden, entsteht, woher der letzte Impuls zur Contraction der Muskeln des Herzens ausgeht. Der Reflexbogen also, welcher die automatische Thätigkeit aufrecht hält, setzt sich wenigstens aus zwei Neuronen zusammen, und zwar aus einem Perceptionsneuron, oder anders gesagt, aus einem Neuron, der die aufs Herz wirkenden Impulse auffängt (also aus einem Neuron, den wir als sensiblen Neuron bezeichnen mögen) und aus einem motorischen Neuron.

Mit Rücksicht auf das harmonische Functioniren der Vorkammern und der Kammern müssen wir die Voraussetzung machen, dass in diesen Reflexbogen das Coordinationscentrum eingeschaltet ist. Mithin muss der Reflexbogen aus drei Neuronen bestehen. Wenn wir berücksichtigen, dass diese Neuronen mit den Nerven, welche bis zum Herz reichen, d. h. mit den „Nervi vagi“ und „sympathici“ im Zusammenhange stehen, da können wir die gegenseitige Beziehung der Neuronen des Herzens zu einander als analog zu dem Bau und dem Functioniren eines Segments des Rückenmarks betrachten. Besonders muss ich betonen, dass der „Nervus depressor cordis“, durch Cyon mit dem Namen „Liebesnerv“ betraut, meiner Ansicht nach, an dem Reflexe, von welchem der Automatismus des Herzens abhängt, keinen Antheil nimmt, obgleich dieser Nerv ein centripetaler ist, obwohl er die vom Herzen ausgehenden Impulse bis zum verlängerten Rückenmarke leitet, obwohl er mit Recht zu den sensiblen Nerven mit eingerechnet werden kann und zahlreiche sensible Endverzweigungen besitzt. Dieser Nerv als extracardialer vermittelt statt dessen die Reflexe des verlängerten Rückenmarks von Seiten des vasomotorischen Centrums und zwar von den sogenannten Vasodilatoren aus. Die Endverzweigungen der Nerven, welche bei dem Automatismus des Herzens vermitteln, gehören zu den Ganglien und



liegen intracardial; weil sie aber die Impulse percipiren, so können wir sie als sensible Ganglien und ihre percipirenden Endverzweigungen als sensible Endverzweigungen bezeichnen. Wiewohl auf diese sensiblen Endverzweigungen beständig äussere oder innere (physische und chemische) Einflüsse einwirken, so erfolgt doch durch die Summation der Reize eine rhythmische Entladung der Impulse, wodurch der Rhythmus der Herzthätigkeit erhalten wird.

Huldigend dieser neurogenen Theorie können wir nun leicht erklären, weshalb unter dem Einflusse kleiner Dosen von Cocain die Bewegungen des Herzens schwächer werden, unter der Wirkung grösserer Dosen aber gänzlich aufhören. Die Erregbarkeit der sensiblen Nerven im Herzen wird also vermindert durch die Wirkung schwacher Dosen von Cocain, die Systole als Reflex erfolgt deshalb schwieriger, daraus wieder entsteht das Sinken der Energie der Systolen und die Verlangsamung der Herzthätigkeit; hingegen grössere Dosen Cocains, da sie eine völlige Lähmung der Endverzweigungen der sensiblen Nerven mit sich bringen, machen das Eintreten des erwähnten Reflexes, dessen Ausdruck die Systole ist, unmöglich; es erfolgt also eine Unterbrechung der Herzthätigkeit oder eine Herzlähmung. In Anbetracht aber dessen, dass in diesem Falle von einer Lähmung der motorischen Nerven oder der Muskeln keine Rede ist und dass wir eigentlich mit einer Lähmung der sensiblen oder centripetalen Nerven zu thun haben, müssen wir die Unterbrechung der Herzthätigkeit als eine centripetale Lähmung betrachten.

Wenn diese Erklärung der Unterbrechung der Herzthätigkeit unter dem Einflusse grösserer Dosen des Cocains richtig ist, d. h. wenn das Cocain in gewissen Dosen nur auf die sensiblen (centripetalen) Nerven lähmend wirkt, so müssen die Impulse, welche direct auf die motorischen Nerven oder auf die Herzmuskeln einwirken können, eine Systole oder wenigstens eine Contraction dieser Muskelfasern, welche man unmittelbar erregen kann, hervorrufen.

In erster Linie war also festzustellen, ob man das Herz, das unter Einwirkung einer gewissen Dose von Cocain zu schlagen aufgehört hat, mittelst des elektrischen Stromes zu erregen im Stande ist.

Derartige Versuche führte ich auf eine grosse Scala durch und zwar mit Hilfe eines stabilen, wie auch eines unterbrochenen Stromes. In Fällen, in welchen ich kleine Dosen des Cocains gebrauchte, welche ein Vermindern der Energie der Systolen und ein Verlangsamen der Herzthätigkeit bewirkten, hat der elektrische Strom eine starke Systole nach jeder Reizung hervorgerufen, sobald nur der Strom genügend stark war. In Fällen, wo unter dem Einflusse mittlerer Dosen von Cocain die Herzbewegungen aufhörten, dort hat der elektrische Strom gleichfalls nach jeder Reizung eine Systole hervorgebracht; die Kraft der Systole war um so kleiner, je grösser die Dose des Cocains war. Hingegen in Fällen, in denen ich eine grosse oder sehr grosse Dose Cocain anwandte, da zeigte sich das Herz ganz unerregbar auf den elektrischen Strom und zwar durch eine um so längere Zeit, je grösser die Dose des Cocains war. Jedoch in dem Maasse, in welchem die Ringer'sche



Flüssigkeit aus dem Herzmuskel das Cocain ausspülte, erschien stets der Augenblick, in welchem schon der elektrische Strom das Herz zu einer Systole zu erregen im Stande war, und häufig um vieles früher, als die selbstständigen Systolen erschienen.

Die durchgeführten Versuche berechtigen mich zu folgenden Schlüssen:

1. Kleine Dosen von Cocain (0,01—0,1 mg) in die Kranzarterien des Herzens eingeführt, vermindern die Erregbarkeit der Endverzweigungen der percipirenden oder der sensiblen Nerven — jedenfalls der centripetalen Nerven, wodurch sie ein Verkleinern der Energie der Systolen und ein Verlangsamen des Rhythmus der Herzthätigkeit herbeiführen; auf den elektrischen Strom reagirt diesfalls das Herz mit einer energischen Systole.

2. Mittlere Dosen von Cocain (0,1—1 mg) lähmen die Endverzweigungen der percipirenden, sensiblen (centripetalen) Nerven und verursachen ein Aufhören der Herzthätigkeit, welche Lähmung man als **centripetale Lähmung** bezeichnen kann. Auf den elektrischen Strom reagirt das Herz mit einer mittleren Systole.

3. Grosse Dosen von Cocain (1—10 mg) lähmen nicht nur die Endverzweigungen der centripetalen Nerven, den ganzen (percipirenden) sensiblen Neuron, sondern lähmen auch den coordinirenden und den motorischen Neuron; auf den elektrischen Strom reagirt das Herz nur mit einer sehr schwachen Systole oder reagirt auf eine kurze Zeit überhaupt nicht.

4. Ganz grosse Dosen von Cocain (10—100 mg) paralysiren nicht nur alle drei Neuronen des Reflexbogens, sondern auch den Herzmuskel. Auf den elektrischen Strom reagirt das Herz gar nicht.

Mit Rücksicht darauf, dass die Resultate meiner Untersuchungen zu Gunsten der neurogenen Theorie sprechen, welche den Automatismus des Herzens aufklärt, habe ich es mir vorgenommen, im zweiten Theile dieser meiner Arbeit, den Einfluss verschiedener Mittel, wie z. B. des Adrenalin, Coffein, Strychnin u. s. w. auf das Herz, das sich in einem verschiedenen Stadium der Lähmung durch das Cocain befindet, zu erforschen; nichts desto weniger entschloss ich mich auch mit der Frage, ob die myogene Theorie des Automatismus des Herzens, heute fast allgemein anerkannt, richtig ist, eingehend zu befassen.

VI.

Aus dem Laboratorium der psychiatrischen Klinik der Universität Kiushu, Japan (Vorstand: Prof. Y. Sakaki).

Ein Beitrag zur Lehre vom Stoffwechsel bei Psychosen.

I. Mittheilung[1]):

Stimmung und Magenverdauung.

Von

Dr. **K. Togami.**

(Mit 5 Curven im Text.)

Schon im Jahre 1834 machte Beaumont an einem Kranken mit Magenfistel Beobachtungen über die Magensecretion. 1842 wurde die Magenfisteloperation zum ersten Male von Bassow an einem Hunde ausgeführt. Später, im Jahre 1873, beobachtete Richet einen fördernden Einfluss des Appetits auf die Magensecretion an einer Patientin, bei der wegen einer bestehenden Oesophagusstrictur die Gastrotomie ausgeführt worden war. Er sah eine reichliche Magensecretion jedes Mal eintreten, wenn sehr wohlschmeckende Speisen der Patientin nur zum Kauen gegeben wurden. Jürgens stellte beim Versuchsthier fest, dass diese befördernde Wirkung bei Durchschneidung tiefer Vagusäste vollständig verschwand. 1889 hat Pawlow diese Beziehung zwischen dem Appetit und der Magensecretion in seinen erfolgreichen Thierversuchen sichergestellt. Er gelangte zu folgenden, höchst bemerkenswerthen Ergebnissen:

1. Der Appetit ist der stärkste und mächtigste Erreger der Magensecretion, und daher „Appetit ist Saft".
2. Bestimmte Arten von Speisen geben bei directer Einführung in den Magen im Verlauf der ersten Stunde keinen einzigen Tropfen Saft, wenn bei dem betreffenden Thier die Procedur unbemerkt vollführt wird. Durchschneidet man die Nn. vagi, so bleibt die Magensecretion aus.
3. Reizt man aber den peripheren Stumpf eines Vagus elektrisch, so tritt auch wieder Secretion ein; aufs Pankreas dagegen wirkt dieselbe hemmend.
4. Mechanische Reizung der Schleimhaut des Magens oder des Rachens rief keine Secretion hervor.
5. Die grösste Verdauungskraft besitzt der Saft, der nach Brod secernirt wird.

Carl von Noorden fand für die Magenverdauung bei Melancholikern, dass die Entleerung des Magens beschleunigt ist und eine Hyperacidität

1) Eine zweite Mittheilung wird in kurzer Zeit folgen.



in den meisten Fällen besteht, die auf freier Salzsäure beruht. Die peptische Kraft, bestimmt nach dem Mett'schen Verfahren, erwies sich nicht vermindert. Die abnorm starke Salzsäuresecretion wird einzig und allein veranlasst durch Einflüsse, die von centralen Abschnitten des Nervensystems ausgehen. Er meint, dass dieser Umstand auf Menschen, die keine Esslust haben und zwangsmässig essen müssen, sicherlich in hohem Maasse erregend einwirkt. Leubuscher beobachtete bei Melancholikern zum Theil eine verminderte Salzsäureabsonderung, zum Theil eine gesteigerte, bei Manie jedoch stets eine gesteigerte Absonderung. Leubuscher und Ziehen fanden bei zunehmendem psychischen und somatischen Verfall der Paralytiker eine Neigung zur Hyperchlorhydrie. Bell hatte bei 12 Fällen von akuter Melancholie abnorme Beschaffenheit des Magensaftes gefunden; einige Male fehlte die freie Salzsäure gänzlich, häufiger indessen bestand Hyperacidität. Bickel berichtete über einen Thierversuch, der den Einfluss von Affecten auf die Magensaftabsonderung erweist. Er constatirte bei einem Hunde, der durch den Anblick einer Katze in grosse Aufregung versetzt wurde, dass die durch eine Scheinfütterung hervorgerufene Magensaftabsonderung plötzlich sistirte und ferner, dass nach dieser Reizung in einem zweiten Versuche durch eine nachträgliche Scheinfütterung keine Magensaftabsonderung erzeugt werden konnte.

Durch starke Affecte können also die nervösen Apparate des Magens so nachdrücklich verstimmt werden, dass die mit der Aufnahme von Speisen Hand in Hand gehenden nervösen Erregungen nicht mehr genügen, um die normale Saftbildung auszulösen.

Cowie und Inch haben eine Nachprüfung der Arbeit v. Noorden's angestellt und sind dabei zu folgenden Resultaten gekommen:

1. In 81,8 pCt. bei 22 Fällen von Melancholie ist Hyperacidität zu beobachten gewesen.
2. Diese Hyperacidität ist eine wirkliche Hyperchlorhydrie.
3. Der abnorme Zufluss von salzsaurem Magensaft ist nur ein mässiger, constanter, und dieser besitzt erhöhte Verdauungskraft.
4. Die erhöhte Secretion ist nervöser resp. psychischer Natur, sie beruht nicht auf einer Veränderung der Drüsen.

Mayer hat an zahlreichen Geisteskranken die Magensaftsecretion untersucht und es ergaben sich die folgenden Resultate:

1. Fälle von reiner Manie haben etwas verminderte Acidität und Hypopepsie.
2. In manischen Aufregungszuständen bei Hebephrenie wurden erhöhte Säure- und Pepsingehalte gefunden.
3. Amentiabilder verschiedener Aetiologie bei Frauen ergaben mässig hohe Aciditätszahlen, sehr geringe Pepsinwerthe.
4. Bei Katatonie ist die Acidität meist herabgesetzt, Pepsin und Lab entweder garnicht oder nur in sehr geringen Mengen vorhanden.
5. Bei einer Zahl von Fällen mit Angstpsychose, Dämmerzustand und hysterischen Anfällen — kurzum sämmtlichen rein psychischen Alterationen — war der Säuregehalt auffallend hoch, dagegen das Pepsin gänzlich fehlend oder sehr gering.



Dreyfus hat Magenuntersuchungen bei Kranken mit nervösen oder psychischen Symptomen angestellt und fand grosse Schwankungen der Acidität. Seine Untersuchungen ergaben, dass die nervöse Dyspepsie regelmässig eine secundäre Erscheinung bei primären nervösen Erkrankungen ist. Er hat zwei Fragen aufgeworfen: Wieso kommen bei psychonervösen Störungen Beschwerden von Seiten des Magens überhaupt zu Stande? Wieso können diese letzteren ganz im Hintergrunde stehen? Er meinte, darauf müssten wir die Antwort schuldig bleiben und fügte hinzu, dass die Beziehungen zwischen Centralnervensystem und Verdauungstractus wahrscheinlich viel feiner regulirt sind, als wir mit den heutigen Untersuchungsmethoden zu erkennen vermögen.

Nach Boas beruht die Nausea nervosa sehr wahrscheinlich auf einem Zustand wechselnder Blutfülle des Gehirns. Er bemerkte keine abnormen Verhältnisse im Magensaft, abgesehen vielleicht von der bei Anämischen sich bekanntlich häufig findenden Hyper- oder Hypochlorhydrie. Bei mehreren Fällen von Gastralgia nervosa fand er theilweise normale, theilweise auch gesteigerte Salzsäurewerthe; in einem Falle bestand wechselnde Acidität. Er behauptet, dass die Störung der Salzsäuresecretion keine ätiologische Rolle bei den Schmerzen spiele. Bezüglich seiner Anschauung über die Pepsinabscheidung sei noch folgendes bemerkt: Er betont, dass weder Anomalien der Blutcirculation, noch der Innervation sie merkbar zu beeinflussen scheinen, sodass eine starke Herabsetzung ihrer specifischen biologischen Wirkung auf eine Störung in der Function des Drüsenapparates selbst hindeutet, und auch dass die quantitative Pepsinbestimmung in Zukunft die ihr zukommende Bedeutung erst dann erhalten wird, wenn wir über eine wirklich einwandfreie, in wenigen Minuten und mit dem kleinsten Magensaftmaterial ausführbare Methode verfügen werden.

Auf Grund der angeführten Thierexperimente und der klinischen Beobachtungen ist es sicher gestellt, dass der Appetit auf die Magensecretion befördernd einwirkt, aber die psychischen und pathologischen Einflüsse auf die Abscheidung der Salzsäure und des Pepsins sind noch in Dunkel gehüllt. Die bisherigen Beobachtungen der Autoren beschränkten sich hauptsächlich auf die Untersuchung der Säurewerthe und es besteht die Neigung, die Pepsinuntersuchung zu vernachlässigen und die Acidität als den Maassstab der Secretionsstörung zu betrachten. Trotzdem ist die Beziehung zwischen den Säurewerthen und den psychischen Vorgängen noch nicht völlig aufgeklärt.

Bezüglich der Pepsinabscheidung liegen wie gesagt nur wenige Untersuchungen vor. Wie Dornblüth ausdrücklich betont, steht es ja noch dahin, wie weit Störungen der Zellthätigkeit und wie weit nervöse Einflüsse ätiologisch in Frage kommen. Das Verfahren von Mett ist von den bisherigen Autoren bei der Pepsinuntersuchung ausschliesslich angewandt worden, aber die Verdauung des Eiweisscylinders erfolgt leider nicht regelmässig. Nirenstein und Schiff[1]) empfehlen daher für klinische Zwecke eine Modification, aber nach den Untersuchungen

1) Nirenstein u. Schiff, Arch. f. Verdauungskrankh. 1903. Bd. 8. S. 559.

von Kaiserling und Kauffmann scheint selbst diese Modification auch nicht nützlich zu sein. Ohne Frage ist es schwer, in dieser Weise feine Schwankungen der Pepsinmenge sicher abzugrenzen. Dieser Thatbestand bildete den Anstoss zu unserer Untersuchung des Magensaftes bei Geisteskranken. Unsere Aufgabe ist es zunächst, die psychischen Einflüsse auf die Secretion der Salzsäure und des Pepsins zu untersuchen. Zunächst werde ich meine Beobachtung darauf beschränken und vorläufig die Ergebnisse mittheilen. Meine Untersuchungen erstrecken sich im Ganzen auf 32 Geisteskranke aus der psychiatrischen Klinik der Universität Kiushu, die aus verschiedenen Krankheiten recrutiren und hauptsächlich an Affekten und Stimmungsanomalien leiden. Die Diagnose aller zu den Versuchen verwendeten Patienten verdanke ich Herrn Prof. Sakaki und den Herren Assistenten der Klinik. Anamnestisch sind primäre Magendarmleiden bei ihnen ausgeschlossen und die objective Untersuchung ergiebt kein Zeichen von organischen Magenleiden. Plätschern, Erweiterung, Enteroptose fehlen bei allen Fällen gänzlich.

Versuchsanordnung.

Ich gab den Patienten jedesmal frühmorgens ein Ewald'sches Probefrühstück mit der Modification, dass ich anstatt des Thees 300 ccm warmes Wasser trinken liess, weil Theeinfus, wenn es zu stark ist, gewöhnlich auf die Ptyalinwirkung hemmend einwirkt, wie ich bereits 1909 durch Thierversuch festgestellt habe. Nach einer Stunde heberte man den Magensaft durch die Magensonde aus, wenn nöthig wurde derselbe vermittelst des Potain'schen Saugapparates angesaugt. Zum Versuch filtrirt man vorläufig den Magensaft. Auf Milchsäure wird jedesmal nach Strauss untersucht, doch in den meisten Fällen giebt diese Probe keine nennenswerthen Ergebnisse. Auch freie Salzsäure wird nach Günzburg qualitativ untersucht und dieselbe dann nach der Mörner-Boas'schen Methode quantitativ bestimmt.

Bezüglich der Pepsinbestimmung folgte ich der Edestinmethode von Fuld. Die Methode beruht darauf, dass eine saure Lösung von Edestin durch Zusatz von Kochsalz getrübt wird, während seine peptischen Verdauungsproducte nicht gefällt werden. Ausgeführt wird die Methode so, dass eine Reihe von Reagensgläschen mit absteigenden Mengen des zu prüfenden Magensaftfiltrats beschickt werden, und dass zu jeder Portion 2 ccm einer Auflösung von 1 Theil Edestin in 1000 Theilen Salzsäure von der Acidität 30 zugesetzt werden. Die Gläschen bleiben 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen und werden dann mit ca. 0,3 ccm gesättigter Kochsalzlösung versetzt. Das letzte Gläschen, das auf Zusatz von Kochsalz noch klar geblieben ist, dient zur Berechnung der im Cubikcentimeter enthaltenen Anzahl von Pepsineinheiten. Die Berechnung wird in folgender Weise durchgeführt. Nehmen wir an, das letzte Gläschen, das noch klar geblieben ist, enthält 0,45 ccm der 40fachen Verdünnung des Magensaftes, so würde sich ergeben:

$$\frac{2 \times 40}{0{,}45} = 177{,}7 \text{ Pepsineinheiten.}$$

Normaler Magensaft enthält, mit dieser Bestimmungsmethode untersucht, 100—200 Pepsineinheiten, bei Hyperacidität wurden Werthe bis



300 beobachtet, bei Subacidität Werthe von 20, 10 und noch weniger. 1909 habe ich im Bickel'schen Laboratorium nach dieser Methode verschiedene Fermentversuche bei Hunden angestellt, damals habe ich aber unter der Leitung von Fuld diese etwas modificirt.

Zuerst verdünnt man die Magensaftfiltrate mit Aqua destillata hundertfach und geht eventuell, wenn der Pepsingehalt zu niedrig und der Grenzwerth in einer Versuchsreihe schwer zu finden ist, zu concentrirten Lösungen über. Zu jedem Gläschen setzt man je 1 ccm Edestinlösung zu, anstatt 2 ccm. Die Gläschen mit dem Verdauungsgemisch müssen 15 Minuten lang in ein Wasserbad bei 38° verbracht werden. Nach Ablauf dieser Frist fällt man das etwa unverdaute Edestin mit der gesättigten Kochsalzlösung. Jeden Tag habe ich die Edestinlösung zum Versuch frisch bereitet. Seit 1910 habe ich auch für klinische Zwecke mich immer der Modification bedient, jedes Mal unter denselben Bedingungen und jedes Mal die Pepsineinheiten nach der oben angegebenen Formel berechnet, nämlich

$$\frac{E \times V}{M} = P$$

E = Edestinlösung in ccm.
V = Coefficient der Verdünnung des Magensaftes.
M = Verdünnter Magensaft in ccm.
P = Zahl der Pepsineinheiten.

Bevor wir in unser eigentliches Arbeitsgebiet treten, möchten wir hier einige Bemerkungen über die Pepsinwerthe bei psychisch gesunden Magenkranken vorausschicken. Seit 1910 habe ich die Bestimmung des Pepsins bei zahlreichen Magenkranken in meiner Privatklinik nach der beschriebenen Modification ausgeführt und aus den Beobachtungsergebnissen mich immer wieder davon überzeugt, dass die Pepsineinheiten bei uns Japanern im normalen Zustand in der Regel 100 betragen, wenn man den auf Probefrühstück ergossenen Magensaft nach der Modification untersucht. Normaler Weise zeigt der Magensaft gewisse Schwankungen der Einheitzahlen, und die Schwankungen scheinen sich zwischen 40 und 120 zu bewegen. Der Bequemlichkeit halber werden wir die Pepsineinheiten über 120 als Hyperpepsie bezeichnen und von Hypopepsie sprechen, wenn die Einheiten unter 80 herabgesetzt sind. Tabellarisch werden wir unsere Ergebnisse darstellen, welche die Untersuchung bei psychisch gesunden, rein functionellen Magenkranken ergeben. Es ist jetzt nicht unsere Aufgabe, die klinischen Symptome eingehend zu erwähnen. Unsere Absicht ist ausschliesslich, ein Vergleichsmaterial für diese Ergebnisse bei Geisteskranken zu gewinnen und die Verhältnisse zwischen der Acidität und den Pepsineinheiten bei psychisch gesunden Patienten zu erläutern.

Tabelle der Pepsinbestimmung bei rein functionellen Magenkranken.

Fall	Freie Salzsäure	Gesammt-acidität	Pepsin-einheiten	Fall	Freie Salzsäure	Gesammt-acidität	Pepsin-einheiten
1	20	25	100	7	70	75	133
2	20	25	100	8	15	15	60
3	50	60	133	9	65	—	133
4	45	50	100	10	10	—	133
5	50	60	120	11	10	20	100
6	50	52	66	12	10	—	400



Fall	Freie Salzsäure	Gesammt-acidität	Pepsin-einheiten
13	50	50	133
14	80	87	100
15	25	25	90
16	65	—	133
17	60	—	133
18	53	—	100
19	60	—	100
20	53	—	100
21	20	35	80
22	50	55	100
23	50	50	72
24	25	35	100
25	20	25	120
26	40	50	100
27	36	43	133
28	50	60	120
29	35	40	100
30	40	40	100
31	40	42	133
32	40	45	100
33	55	60	100
34	75	80	200
35	60	70	133

Untersuchung des Magensaftes bei Geisteskranken.

Zu jedem Untersuchungsergebniss werden wir übersichtlich die Anamnese bis zur Aufnahme und auch die wichtigsten psychischen Symptome beim Probefrühstück angeben, um die Einwirkung der Krankheitsformen und der Psyche, vor allem Stimmungslage und Affect, auf die Magensecretion genau zu betrachten. Diesbezüglich werden wir speciell folgende Kategorien berücksichtigen und die auffälligen Erscheinungen (Gesichtsausdruck, Sprechweise, Handlung, Körperbewegung, Körperhaltung, Gefühlston und Affect, Gedankenablauf, Zusammenhang der Vorstellungsreihen, inhaltliche Störung der Vorstellung, Verdauungsbeschwerden) kurz beschreiben.

Fall 1. Katatonie. 26jähriger Kaufmann. Aufnahme 19. 9. 1911. Vor dem Ausbruch des Leidens soll er ganz gesund gewesen sein. Seit 1903 Depression, Reizbarkeit, Steigerung der sexuellen Begehrlichkeit. Zeitweise Remission. Neuerdings Vernachlässigung der Geschäfte, Wandertrieb, Verunreinigung, Gefrässigkeit, Theilnahmslosigkeit, Mutismus, zuweilen auch Negativismus. Keine Verdauungsbeschwerden.

29. 5. 1912. Gesichtsausdruck apathisch. Mutismus, nur kurze, gleichgültige Antwort auf Fragen. Keine Monologie. Keine Stereotypie der Haltung oder Bewegung. Schmatzen und manierirte Lippenbewegung. Negativismus, Apathie, Denkhemmung, Hypovigilität. Kein Wahn. Zeitweise Stehlsucht und Naschhaftigkeit, Gefrässigkeit. Lagen. Motilität des Magens normal.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	20
Gesammtacidität	—
Pepsineinheiten	< 50

Edestinversuch 1.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,3	—
4	0,4	—
5	0,5	—
6	0,75	—
7	1,0	—
8	1,25	—
9	1,5	—
10	2,0	—

31. 10. 1912. Die psychischen Zustände zeigen nichts Neues.



Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	9
Gesammtacidität	14
Pepsineinheiten	< 6,6

Edestinversuch 2.			Edestinversuch 3.		
Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung	Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 10) in ccm	Verdauung
1	0,1	—	1	0,1	—
2	0,2	—	2	0,2	—
3	0,4	—	3	0,4	—
4	0,6	—	4	0,6	—
5	0,8	—	5	0,8	—
6	1,0	—	6	1,0	—
7	1,5	—	7	1,5	—

Fall 2. Katatonie. 21 Jahre, ledig. Aufnahme 12. 12. 1911. Keine erbliche Anlage. Als Kind zeitweise Krämpfe. Seit Anfang vorigen Monats manierirte Handlung, Menschenscheu, Verminderung der Arbeitslust, Hypovigilität, Suicidgedanken mit Nahrungsverweigerung, Mutacismus, ab und zu ganz leise Monologie mit heiterer Miene. Magenuntersuchung am 31. 5. 1912. Gesichtsausdruck ganz apathisch, aber häufig hyperthymisch. Weder spontan noch auf Fragen spricht er. Fast immer leise und unhörbare Monologie mit heiterer Miene, zeitweise lautes unmotivirtes Lachen, als ob er vor Freude ausser sich sei. Negativismus, Stereotypie der Haltung. Mutismus, Avigilität. Starker Esser. Onanie excessiv. Keine Magenbeschwerden. Objectiv nichts.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	20
Gesammtacidität	25
Pepsineinheiten	< 50

Edestinversuch 4.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,3	—
3	0,5	—
4	0,7	—
5	1,00	—
6	1,25	—
7	1,50	—
8	1,75	—
9	2,00	—

Fall 3. Katatonie. 23jähriger Schüler. Aufnahme 2. 3. 1912. Hereditäre Belastung nicht festzustellen. Kindheit gesund. Nach mässigen Leistungen beendete er die Handelsschule. November 1910 bekam er schweren Typhus abdominalis; allgemeine Schwäche und Gehstörung dauerten bis Mai 1911. Seit Januar 1911 Apathie, Personenverkennung, Abstumpfung des Reinlichkeitsgefühls, Stereotypie der Haltung, Verarmungswahn. Magenuntersuchung am 25. 1. 1912. Gesichtsausdruck apathisch, maskenartig, mit Schnauzkrampf. Vollkommener Mutismus. Selten kurze, unhörbar leise Stimme beim Anfragen. Stereotypie der Haltung, den ganzen Tag steht er wie ein Standbild an derselben Stelle. Vollständiger Negativismus. Leichte Spannung der gesammten Muskeln. Immer Stupor. Unreinlichkeit, Kothschmieren, Harnsalben. Suicidgedanken und totale Nahrungsverweigerung infolge des Verarmungs- und Verfolgungswahns, immer Sondenernährung.

Magensaft, 1 Stunde nach der Darreichung von 300 ccm Reissuppe per Sonde.

Freie Salzsäure	35
Gesammtacidität	—
Pepsineinheiten	66,6



Edestinversuch 5.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,4	—
3	0,6	—
4	0,8	—
5	1,0	—
6	1,25	—
7	1,5	+
8	2,0	+

Magenuntersuchung am 12. 7. 1912. Klinische Erscheinungen bleiben in jeder Beziehung unverändert, dieselben wie am 25. 1. Noch immer Nahrungsverweigerung und Sondenernährung.

Magensaft, 1 Stunde nach der Einführung von 300 ccm Reissuppe per Sonde.

Freie Salzsäure	40
Gesammtacidität	50
Pepsineinheiten	26,6

Edestinversuch 6.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,4	—
3	0,6	—
4	0,7	—
5	0,8	—
6	0,9	—
7	1,0	—
8	1,25	—
9	1,5	—
10	1,75	—

Edestinversuch 7.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:40) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,4	—
3	0,6	—
4	0,7	—
5	0,8	—
6	0,9	—
7	1,0	—
8	1,25	—
9	1,50	+

Fall 4. Katatonie. 24 jähriger Schüler, ohne nachweisbare Belastung. Aufnahme 17. 4. 1912. März 1909 bekam er eine psychische Störung etwa während eines Monats, welche sich in Apathie und Mutacismus äusserte. August 1909 schwere Beri-Beri der reinen motorischen Form, welche bis Ende des folgenden Jahres dauerte. Im März 1910 kam die psychische Störung zu Stande. Während der ersten beiden Monate war Patient mutacistisch und reactionslos, aber im Mai kam ein plötzlicher Umschlag zu Stande. Patient begann rastlos und unermüdlich lebhaft zu schwatzen. Zu Anfang des Umschlags soll die profuse Geschwätzigkeit ohne Pause etwa 20 Stunden gedauert haben. Im Anschluss daran fing Patient an, 10 Tage lang fortwährend eifrig zu schreiben, dann kam ein Stadium von heftiger Aufregung zu Stande, welches auch 10 Tage dauerte. Darauf trat eine Remission ein. Seit Juni auffällige Abnahme der Geschwätzigkeit, aber hin und wieder starke Aufregung. Schreibsucht im November, neuerdings aber Mutismus, Negativismus und Stereotypie der Haltung. Magenuntersuchung am 29. 5. 1912. Mutismus, Stereotypie der Haltung. Gesichtsausdruck maskenartig. Zeitweise zwecklose Geschäftigkeit und perseveratorische Wiederholung des Satzes: „Ich möchte zurück". Stupor. Bewegungsautomatie.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	25
Gesammtacidität	—
Pepsineinheiten	66,6

Edestinversuch 8.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,3	—

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
4	0,4	—
5	0,5	—
6	0,75	—
7	1,0	—
8	1,25	—
9	1,50	+
10	2,0	+

Magenuntersuchung am 25. 6. 1912. Gesichtsausdruck apathisch, maskenartig. Patient spricht nichts, ausser der perseveratorischen Wiederholung: „Okkan! Kaeritai“, was „Mutter! Ich möchte zurück“ bedeutet. Auf Fragen antwortet er selten, meist giebt er aber keine Antwort. Stereotypie der Haltung. Tagaus tagein hält er dieselbe Stellung fest. Keine spontane Bewegung. Ausgesprochener Stupor. Keine Wahnvorstellung. Wegen der Denk- und motorischen Hemmung muss er gefüttert werden.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	50
Gesammtacidität	70
Pepsineinheiten	80

Edestinversuch 9.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,4	—
3	0,6	—
4	0,8	—
5	1,0	—
6	1,25	+
7	1,50	+
8	2,0	+

Magenuntersuchung am 8. 7. 1912. Mutismus, Negativismus. Bei jeder Mahlzeit muss Patient gefüttert werden.

Magensaft nach der Darreichung von 200 ccm Reissuppe:

Freie Salzsäure	5
Gesammtacidität	25
Pepsineinheiten	66,6

Edestinversuch 10.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,4	—
3	0,6	—
4	0,7	—
5	0,8	—
6	0,9	—
7	1,0	—
8	1,25	—
9	1,5	+
10	1,75	+
11	2,0	+

Magenuntersuchung am 12. 7. 1912. Klinische Symptome wie am 8. 7.

Magensaft nach der Darreichung von 200 ccm Reissuppe:

Freie Salzsäure	10
Gesammtacidität	30
Pepsineinheiten	57,7



Edestinversuch 11.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,4	—
3	0,6	—
4	0,7	—
5	0,8	—
6	0,9	—
7	1,0	—
8	1,25	—
9	1,50	—
10	1,75	+

Magenuntersuchung am 31. 10. 1912. Negativismus, Mutismus. Den ganzen Tag perseveratorische Wiederholung der Worte: „Ich möchte zurück!" Stereotype Haltung.

Magensaft:

Freie Salzsäure	52
Gesammtacidität	67
Pepsineinheiten	12,5

Edestinversuch 12.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,4	—
4	0,6	—
5	0,8	—
6	1,0	—
7	1,5	-

Edestinversuch 13.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:10) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,4	—
4	0,6	—
5	0,8	+
6	1,0	+
7	1,5	+

Fall 5. Katatonie. 26jährige Kaufmannsfrau. Aufnahme 20.4.1912. Mutter hysterisch, Heirat 1905, schon 3 Entbindungen, stets gut verlaufend. Februar 1909 krankhafter Stimmungswechsel, nach einigen Wochen gänzlich wieder hergestellt. October desselben Jahres machte sich eine leichte psychische Störung bemerkbar, welche nach sechsmonatiger Behandlung in völlige Heilung überging. Januar 1912 verlor Patientin ein Kind, bald danach trat die psychische Störung wieder auf, welche sich in Geschwätzigkeit, Reizbarkeit, Agrypnie und Parästhesie der Geruchsempfindung äusserte. Nach der Aufnahme wurde die Patientin vom 12. Mai bis 15. September jedes Mal wegen totaler Nahrungsverweigerung mit der Magensonde ernährt. Magenuntersuchung am 31. 5. 1912. Patientin lag ganz regungslos, wie versteinert, auf dem Bett. Tactile oder akustische Reize verursachen keine Reaction. Vollkommener Mutismus, Stupor. Schon lange Sondenfütterung wegen der Nahrungsverweigerung. Die Einführung der Magensonde wird ohne jede Empfindungsäusserung reactionslos ertragen. Passive Bewegung der Extremitäten gab ganz geringen Widerstand.

Magensaft (300 ccm Reissuppe mit der Sonde durch die Nase eingeführt, nach einer Stunde ausgehebert):

Freie Salzsäure	55
Gesammtacidität	60
Pepsineinheiten	57,1

Edestinversuch 14.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,3	—
3	0,5	—
4	0,75	—
5	1,0	—
6	1,25	—
7	1,50	—
8	1,75	+
9	2,0	+

Magenuntersuchung am 25. 6. Patientin lag ganz apathisch und bewegungslos auf dem Bett. Mutismus. Keinerlei Ereignisse in ihrer Umgebung lösen eine Affectreaction aus. Keine Antwort beim Befragen. Keine spontane Bewegung. Stupor. Immer Sondenfütterung.

Gestern ist Patientin aufgestanden und hat die Bewegungen des Säens etwa 15 Minuten lang nachgeahmt. Auf die Frage: Was machen Sie? hat sie einer Pflegerin geantwortet: „Wir haben jetzt schönste Säezeit!".

Magensaft (300 ccm Reissuppe per Sonde eingeführt und nach einer Stunde abgenommen):

Freie Salzsäure	40
Gesammtacidität	45
Pepsineinheiten	< 50

Edestinversuch 15.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,4	—
3	0,6	—
4	0,8	—
5	1,0	—
6	1,25	—
7	1,50	—
8	2,0	—

Fall 6. Katatonie. 12 Jahre und 5 Monate alter Patient. Aufnahme 20. 9. 1911. Am 28. 10. 1909 erlitt er ein Kopftrauma; 1 Woche später Fieberanstieg mit Unsicherheit des Ganges. 3 Wochen nach dem Trauma bemerkte er eine Anschwellung der linken Hinterhauptgegend, von Gehörshallucination und Verfolgungswahn begleitet. Im Herbst 1910 klagte er etwa zwei Monate über Appetitlosigkeit und allmähliche Abmagerung. Damals lag er den ganzen Tag mutacistisch und apathisch da. Seit Mitte October war der Appetit besser geworden, seitdem wollte er immer fort. Verwirrte Rede, leeres Lachen, Vergesslichkeit fielen an ihm auf. Magenuntersuchung am 4. 6. Gesichtsausdruck depressiv. Vollkommener Mutismus, Stupor. Keine Antwort auf Fragen. Tagaus, tagein hockt er in der Ecke mit hochgezogenen Schultern und die Augenlider immer geschlossen, als ob er an Lichtscheu litte. Keine spontane willkürliche Bewegung. Kein Ereigniss ist im Stande eine Affectreaction zu erregen. Er muss dauernd durch die Sonde ernährt werden.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	50
Gesammtacidität	62
Pepsineinheiten	22,2

Edestinversuch 16.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,3	—
4	0,4	—
5	0,5	—
6	0,6	—
7	0,7	—
8	0,8	—
9	0,9	—
10	1,0	—

Edestinversuch 17.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:20) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,3	—
4	0,4	—
5	0,5	—
6	0,6	—
7	0,7	—
8	0,8	—
9	0,9	+
10	1,0	+

Fall 7. Katatonie. 20jähriger Schüler, ledig. Aufnahme 15. 2. 1912. Keine erbliche Anlage. Als Kind geistige und körperliche Entwicklung normal. Charakter



reizbar, hochmüthig. Keine nennenswerthen Krankheiten. Seit zwei Wochen Reuevorstellung, Suicidversuch, Monologie, zwecklose Handlungen, leeres Lachen. Echolalie, Echopraxie. Auch Katalepsie zuweilen nachweisbar. Magenuntersuchung am 12. 7. Maskenartige Gesichtsmimik. Mutismus, keine Antwort auf Fragen, zeitweise Monologie. Negativismus. Zeitweise manierirte und impulsive Handlung. Avigilität. Leeres Lachen.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	50
Gesammtacidität	60
Pepsineinheiten	57,7

Edestinversuch 18.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,4	—
3	0,6	—
4	0,7	—
5	0,8	—
6	0,9	—
7	1,0	—
8	1,25	—
9	1,50	—
10	1,75	+

Fall 8. Katatonie. 31jährige Patientin. Aufnahme 13. 6. 1912. Von den Tanten väterlicherseits litt eine an einer psychischen Krankheit, eine andere an Hysterie. 1907 Heirath, ein Kind geboren. Das eheliche Verhältniss war nicht befriedigend. Charakter fromm, sie hat Tendenz zum Aberglauben. Mitte Januar 1912 bekam sie Agrypnie, Stimmungslabilität, krankhafte Reizbarkeit, Vergiftungswahn und Personenverkennung, eine Störung, welche nach einigen Tagen in fast völlige Heilung überging. Anfang April 1912 kam ein Rückfall zu Stande, welcher sich in starker Erregbarkeit, wahnhaften Handlungen, Sammel- und Eifersucht äusserten. Magenuntersuchung am 8. 7. Gesichtsausdruck sehr heiter, enorm reizbar. Sehr rasch und ununterbrochen spricht sie mit erstaunlicher Zungenfertigkeit. Rastlose Monologie. Sprechweise immer incohärent. Motorische Agitation bald in enormer Hyperthymie, bald in furchtbarer Aufregung sich äussernd. Enorme Beschleunigung des Gedankenablaufs. Ideenflucht mit Incohärenz. Grössenideen. Keine Magenbeschwerden.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	70
Gesammtacidität	80
Pepsineinheiten	66,6

Edestinversuch 19.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,4	—
3	0,6	—
4	0,7	—
5	0,8	—
6	0,9	—
7	1,0	—
8	1,25	—
9	1,50	+
10	1,75	+
11	2,00	+



Fall 9. Dementia paralytica. 32jähriger Handarbeiter. Aufnahme 25. 4. 1912. Hereditäre Belastung nicht festzustellen. Kein Trinker. Ueber syphilitische Infection nichts bekannt. Seit 25. 3. dieses Jahres kamen Hyperthymie und Grössenwahn zu Stande. Seit zwei Wochen starke Aufregung, Tobsucht, Geschwätzigkeit, incohärente Monologie, krankhafte Reizbarkeit, Zornausbruch, Zerstörung des Mobiliars, Agrypnie. Somatische Symptome: Pupillenstarre, leichte Sprachstörung. Tremor in den Händen. Magenuntersuchung am 29. 5. Gesichtsausdruck reizbar. Sprechweise laut, dissociirt. Thatendrang, krankhafteReizbarkeit, Stimmungslabilität, Hypervigilität, Grössenwahn, Geschwätzigkeit, Monologie. Allgemeine Verblödung ist bereits nachweisbar.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	40
Gesammtacidität	50
Pepsineinheiten	100

Edestinversuch 19a.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,3	—
4	0,4	—
5	0,5	—
6	0,75	—
7	1,00	+
8	1,25	+
9	1,50	+
10	2,00	+

Fall 10. Dementia paralytica. 30jahrige Patientin. Aufnahme 13.2. 1912. Ohne erbliche Anlage. Heirath mit 20 Jahren. Seitdem war sie in Folge unglücklicher Eheverhältnisse verstimmt. Beginn der psychischen Störung 1911, anfangs Redseligkeit und Leichtsinn. Seit December desselben Jahres ist die Störung bedeutend fortgeschritten, welche sich in zwecklosen Einkäufen, starken Aufregungen, zuweilen Tobsucht, Kleiderzerreissen, sexueller Hyperhedonie, erotischer Sprache und Handlungen, Schamlosigkeit, Agrypnie, Thatendrang und Incohärenz äussern. Keine Magendarmbeschwerden. Magensaftuntersuchung am 4. 7. Gesichtsausdruck enorm euphorisch, Sprechweise laut, schnell, incohärent, rastlose Monologie und Lachen. Bewegungs- und Thatendrang. Gedankenablauf beschleunigt, leichte Ablenkbarkeit und Incohärenz der Vorstellungsreihen. Hypervigilität, alberner Grössenwahn. Schamlose Handlungen, allgemeine Verblödung.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	10
Gesammtacidität	20
Pepsineinheiten	< 3

Edestinversuch 20.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,3	—
3	0,4	—
4	0,5	—
5	0,6	—
6	0,7	—
7	0,8	—
8	0,9	—
9	1,0	—
10	1,25	—

Edestinversuch 21.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	1,0	—
2	1,25	—
3	1,50	—
4	1,75	—
5	2,00	—
6	2,50	—
7	3,00	—

Edestinversuch 22.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 10) in ccm	Verdauung
1	0,8	—
2	1,0	—
3	1,25	—
4	1,5	—
5	1,75	—
6	2,00	—
7	2,50	—
8	3,00	—

Fall 11. Dementia paralytica. 54 jähriger Händler. Aufnahme 5. 5. 1912. Vater irre. Angeblich frei von Syphilis. Seit 1883 lebte er geschäftlich in Indien und Afrika. Charakter heiter, reizbar. Mässiger Whiskytrinker. Gegen Mai 1911 erlitt er grosse Verluste, als er in Afrika war. Die psychische Störung soll schon seit jener Zeit sich eingestellt haben. Sommer 1911 fieberhafte Krankheit, nach zweimonatiger Behandlung wieder hergestellt. Seit März 1912 ausgesprochene psychische Störung mit Hyperthymie, incohärenter Monologie, zuweilen Wortneubildungen. Hypovigilität, Grössenwahn, Personenverkennung, Confabulation, Gehörshallucination. Affectstörung durch Oberflächlichkeit und Labilität ausgezeichnet. Nonne-Appelt und Wassermann'sche Reactionen positiv. Magenuntersuchung am 1. 6. 1912. Enorme Heiterkeit, Zufriedenheit, keine Geschwätzigkeit. Sprache incohärent, nicht gestört. Auffallende Wortneubildung. Confabulation. Grössenwahn, er nennt sich unermesslich reich. Oertliche Unorientirtheit.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	76
Gesammtacidität	—
Pepsineinheiten	100

Edestinversuch 23.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,3	—
3	0,5	—
4	0,75	—
5	1,00	+
6	1,25	+
7	1,50	+
8	1,75	+
9	2,00	+

Fall 12. Dementia paralytica. 39jähriger Arzt. Aufnahme 6. 4. 1912. Erbliche Anlage nicht festzustellen. Angeblich frei von Lues. Schon lange an ganz leichtem Asthma bronchiale leidend. 1906 von der medicinischen Schule abgegangen. Drei Mal verheiratet, kein Kind. Seit Anfang vorigen Monats Vergesslichkeit, Reizbarkeit. Seit 27. März machte sich eine auffallende psychische Störung bemerkbar, welche sich hauptsächlich in Hyperthymie, Grössenwahm, Redseligkeit, Agrypnie, incohärenter Monologie, Thatendrang, Personenverkennung äusserten. Wassermann'sche Reaction positiv. Magenuntersuchung am 4. 7. Enorme Heiterkeit, Grössenwahn. Keine Sinnestäuschung. Denkbeschleunigung, Incohärenz des Sprechens und des Gedankenablaufes. Thatendrang, Confabulation. Rastlose Monologie. Kein Plätschern des Magens. Keine Magenbeschwerden.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	70
Gesammtacidität	80
Pepsineinheiten	100



Edestinversuch 24.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,3	—
3	0,4	—
4	0,5	—
5	0,6	—
6	0,7	—
7	0,8	—
8	0,9	—
9	1,0	+
10	1,25	+
11	1,5	+
12	2,5	+
13	3,0	+

Fall 13. Dementia paralytica. 31jähriger Beamter. Aufnahme 31. 8. 1912. Erbliche Disposition nicht nachweisbar. Bis zu dem Ausbruch des Leidens soll er ganz gesund gewesen sein. Seit 10 Jahren Trinker. 1907 bekam er psychische Störung etwa 30 Tage lang, welche sich in Monologie, Agrypnie, Stimmungslabilität äusserte. Seitdem Zittern der Hände beim Schreiben auftretend. Seit 15 Tagen bekam er wieder psychische Störung mit Arbeitsunfähigkeit, Mutismus, Hyperthymie, Theilnahmslosigkeit, leeres Lachen. Weder Monologie noch Personenverkennung. Nonne-Appelt positiv. Pupillenreaction erhalten. Magenuntersuchung am 31. 10. 1912. Gesichtsausdruck heiter, nachdenklich. Mutismus. Er spricht nur auf Fragen, meist in Sätzen. Dauernder Aufenthalt im Bette. Heiterkeit ohne Stimmungswechsel. Theilnahmslosigkeit, Denkhemmung. Incohärenz der Vorstellungsreihen. Gleichgültigkeit, albernes Gefasel. Oertliche und zeitliche Unorientirtheit. Keine Verdauungsbeschwerden. Objective Untersuchung des Magens ergiebt nichts.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	0
Gesammtacidität	10
Pepsineinheiten	11

Edestinversuch 25.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,4	—
4	0,6	—
5	0,8	—
6	1,0	—
7	1,5	—

Edestinversuch 26.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:10) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,4	—
4	0,6	—
5	0,8	—
6	1,0	+
7	1,5	+

Fall 14. Manie? 29jährige Frau. Aufnahme 30. 3. 1912. Mutter hochgradig reizbar, jetzt irre. Heirat mit 22 Jahren, zwei Kinder geboren. Seit 4. 3. psychische Aufregung, Rededrang, Gesichtshallucination, Agrypnie, Zerstörung der Möbel. Magenuntersuchung am 4. 6. 1912. Heiterkeit, Thatendrang, pathetische Handlungen, theatralischer Anstrich der Handlungen. Incohärente Geschwätzigkeit, Singen, Hypervigilität, Personenverkennung, Erinnerungstäuschung.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	55
Gesammtacidität	60
Pepsineinheiten	16



Edestinversuch 27.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,3	—
4	0,4	—
5	0,5	—
6	0,6	—
7	0,7	—
8	0,8	—
9	0,9	—
10	1,0	—

Edestinversuch 28.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:50) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,3	—
4	0,4	—
5	0,5	—
6	0,6	—
7	0,7	—
8	0,8	—
9	0,9	—
10	1,0	—

Edestinversuch 29.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 20) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,3	—
4	0,4	—
5	0,5	—
6	0,6	—
7	0,7	—
8	0,8	—
9	0,9	—
10	1,0	—
11	1,25	+
12	1,50	+

Fall 15. Manie. 22jährige Wärterin, ledig. Aufnahme 13. 1. 1912. Mutter nervös. Patientin auch nervös und jähzornig. Seit 12. 12. 1911 psychische Störungen, die sich in Stimmungslabilität, Agrypnie, Beinträchtigungswahn äussern. Zeitweise Gewaltthaten. Magenuntersuchung am 4. 6. Gesichtsausdruck äusserst fröhlich, Sprechweise sehr laut, incohärent, ideenflüchtig, mit sehr heiterer Betonung, mit rastlosem Lachen. Hyperthymische Agitation. Enorme Hyperthymie. Gedankenablauf enorm beschleunigt. Incohärenz der Vorstellungsreihen. Grössenwahn. Keine Verdauungsbeschwerden, allein die hyperthymische Agitation ist so hochgradig, dass Pat. nicht ordentlich essen kann und daher jedesmal gefüttert werden muss.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	60
Gesammtacidität	70
Pepsineinheiten	111

Edestinversuch 30.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,3	—
4	0,4	—
5	0,5	—
6	0,6	—
7	0,7	—
8	0,8	—
9	0,9	+
10	1,0	+

Magenuntersuchung am 25. 6. Heitere Stimmung, aber nicht so hochgradig wie am 4. 6. Monologie selten, Sprache geordnet. Handlung ruhig und geordnet.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	20
Gesammtacidität	—
Pepsineinheiten	< 50



Edestinversuch 31.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,4	—
3	0,6	—
4	0,8	—
5	1,0	—
6	1,25	—
7	1,50	—
8	2,00	—

Fall 16. Hypomanische Phase. 31 Jahre alter, lediger Kaufmann. Aufnahme 9. 4. 1912. Vater starb an Pleuritis, Mutter an einer psychischen Krankheit im 67. Lebensjahre. Seine Geschwister sind gesund. Kein Trinker. 1906 luetische Infection, darnach hin und wieder Syphilisbehandlung. 1911 Salvarsanbehandlung. Seit 1905 wurde er abnorm reizbar. Seit 1906 Vernachlässigung der Geschäfte, Herabsetzung der Arbeitslust, Selbstmordgedanken. Seit einer Woche planloses Fortlaufen, Aufregung, incohärente Geschwätzigkeit, dramatische Verbigeration, Agrypnie, Hyperthymie, keine Sinnestäuschung. Gutes Gedächtniss. Magenuntersuchung am 29. 5. Heitere Stimmung. Sprechen und Handlung geordnet. Keine deutliche Denkbeschleunigung, nur lockerer Zusammenhang und leichte Ablenkbarkeit der Vorstellungsreihen.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	30
Gesammtacidität	50
Pepsineinheiten	88,8

Edestinversuch 32.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,3	—
4	0,4	—
5	0,5	—
6	0,7	—
7	0,8	—
8	0,9	—
9	1,0	—
10	1,25	—
11	1,50	+
12	1,75	+
13	2,00	+

Fall 17. Circuläres Irresein. 22 Jahre altes Mädchen. Aufnahme 30. 3. 1912. Der Grossvater mütterlicherseits starb an einer psychischen Krankheit. Geistige und körperliche Entwickelung im Kindesalter normal. Erste Menstruation trat im 15. Lebensjahre auf. Seit dem 16. Lebensjahre soll sie unmenschliche Misshandlung seitens der Stiefmutter sehr schmerzlich gefühlt haben. Seit dem 18. dieses Monats Agrypnie, Aufregung, Ideenflucht, Incohärenz, profuse Geschwätzigkeit, Tatendrang, Vergiftungswahn und Nahrungsverweigerung.

Verlauf nach der Aufnahme:

Menses	Anfall	Dauer Tage	Intervall	Dauer Tage
5. 4.— 8. 4.	18. 3.— 5. 4.	19	6. 4.—24. 4.	19
—	25. 4.—14. 5.	19	15. 5.—20. 5.	5
26. 5.—30. 5.	21. 5.— 3. 6.	14	4. 6 —30. 6.	27
16. 6.—20. 6.	31. 6.—16. 7.	17	17. 7.— 3. 8.	18
8. 7.— 9. 7.	—	—	—	—



Wie die Tabelle zeigt, kommt die psychische Störung periodisch zu Stande. Die Zeitdauer des Anfalls ist ziemlich regelmässig, aber das Intervall ist starken Schwankungen unterworfen. Die Anfallssymptome sind immer gleichförmig, indem die manische Aufregung in den Vordergrund tritt. Ein rein depressives Reactionsstadium findet sich bei ihr niemals so ausgesprochen. Die Anfälle endigen in der Regel typisch und scheinen von der Menstruation unabhängig zu Stande zu kommen. Im Intervall ist die Stimmung etwas heiter, aber eine auffällige psychische Störung lässt sich nicht nachweisen. Magenuntersuchung am 1. 6. Gesichtsausdruck reizbar, zornig. Profuse Geschwätzigkeit mit erstaunlicher Zungenfertigkeit, Incohärenz, motorischer Drang, Verunreinigung, krankhafte Erregbarkeit, Ideenflucht, Hyperprosexie. Ablenkbarkeit und Incohärenz der Vorstellungsreihen. Grössenidee, Ueberschätzung der eigenen Person.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	75
Gesammtacidität	85
Pepsineinheiten	133,5

Edestinversuch 33.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,3	—
3	0,5	—
4	0,75	+
5	1,0	+
6	1,25	+
7	1,50	+
8	1,70	+
9	1,75	+

Magenuntersuchung am 14. 6. (im Intervall). Gesichtsausdruck bietet nichts Bemerkenswerthes. Sprechweise und Handlung völlig normal. Keine Affectstörung. Psychische Zustände normal. Keine Verdauungsbeschwerden.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	30
Gesammtacidität	40
Pepsineinheiten	50

Edestinversuch 34.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung	Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—	9	0,9	—
2	0,2	—	10	1,0	—
3	0,3	—	11	1,25	—
4	0,4	—	12	1,50	—
5	0,5	—	13	1,75	—
6	0,6	—	14	2,00	+
7	0,7	—	15	2,25	+
8	0,8	—	16	3,00	+

Magenuntersuchung am 4. 7. (Manische Theilphase, wo die Aufregung nicht so hochgradig entwickelt ist.) Gesichtsausdruck hyperthymisch, mit lebhaftem Mienenspiel. Monologie, Thatendrang. Enorme Heiterkeit. Denkbeschleunigung. Ablenkbarkeit. Hypervigilität. Grössenidee. Keine Magenbeschwerden.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	60
Gesammtacidität	70
Pepsineinheiten	80



Edestinversuch 35.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,3	—
3	0,4	—
4	0,5	—
5	0,6	—
6	0,7	—
7	0,8	—
8	0,9	—
9	1,0	—
10	1,25	+
11	1,50	+

Fall 18. Manie. 38jähriger Kaufmann. Aufnahme 14. 5. 1912. Nicht erblich belastet. Kindheit gesund. Grosser Potator. Heirath 1897, 5 Kinder, alle gesund. Angeblich frei von Syphilis. Anfang April 1912 hat er 10 Tage hindurch viel Alkohol genossen. Psychische Störung seit Mitte desselben Monats, die sich in Grössenwahn, krankhafter Uebergeschäftigkeit äusserte. Seit 7. Mai sind starke Erregbarkeit, Tobsucht, Agrypnie, Thatendrang, Personenverkennung zu Stande gekommen. Magenuntersuchung am 4. Juli. Rede- und Thatendrang, aber im Grossen und Ganzen auffällige Beruhigung. Gesichtsausdruck heiter aber reizbar. Sprechweise laut, geordnet mit affectvoller Betonung. Uebergeschäftigkeit, Hyperthymie. Beschleunigung des Gedankenablaufes. Lockerer Zusammenhang und leichte Ablenkbarkeit der Vorstellungsreihen. Hypervigilität, Grössenwahn.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	10
Gesammtacidität	20
Pepsineinheiten	80

Edestinversuch 36.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,3	—
3	0,4	—
4	0,5	—
5	0,6	—
6	0,7	—
7	0,8	—
8	0,9	—
9	1,0	—
10	1,25	+

Edestinversuch 37.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	1,0	—
2	1,25	+
3	1,5	+
4	1,75	+
5	2,00	+
6	2,50	+
7	3,00	+

Fall 19. Manie. 20jährige Patientin. Aufnahme 13. 6. 1912. Anfang 1912 Heirath. Seit Mitte März d. J. Verminderung der Arbeitslust. Seit 11. 4. d. J. starke Aufregung, Ideenflucht, Thatendrang. Vernachlässigung der Sittlichkeit. Grössenwahn, Hyperthymie. Kopfschmerz, unsinnige Einkäufe. Arbeitsunfähigkeit. Magenuntersuchung am 27. 6. Gesichtsausdruck verdriesslich, zornig. Sprechweise rasch, laut, in Sätzen. Bewegungs- und Thatendrang. Krankhafte Erregbarkeit. Gedankenablauf sehr beschleunigt. Vorstellungsreihe ablenkbar, schwer zu concentriren. Hypervigilität. Zusammenhang der Vorstellungsreihe locker. Grössenwahn. Keine Verdauungsbeschwerden.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	65
Gesammtacidität	70
Pepsineinheiten	100



Edestinversuch 38.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,3	—
3	0,4	—
4	0,5	—
5	0,6	—
6	0,7	—
7	0,8	—
8	0,9	—
9	1,0	+
10	1,25	+
11	1,50	+

Fall 20. Periodische Manie. 30jähriger Student. Aufnahme 24. 5. 1912. Heredität nicht feststellbar. Keine nennenswerthen Krankheiten. Sommer 1911 psychische Störung, welche sich in starker Aufregung, Monologie, Vergiftungswahn, Nahrungsverweigerung äusserte und nach 2monatiger Behandlung in völlige Heilung überging. November 1911 wieder psychische Störung, Geschwätzigkeit, Bewegungsdrang, Hyperthymie, Grössenwahn. Seit Januar 1912 ist zum dritten Mal die psychische Störung aufgetreten, die durch Wandertrieb, Stimmungslabilität, Ablenkbarkeit der Vorstellungen ausgezeichnet ist. Magenuntersuchung am 30. 5. Gesichtsausdruck eher heiter. Sprechweise anfangs geordnet, aber dissocirt nach langer Unterhaltung. Handlung geordnet, keine Uebergeschäftigkeit. Heitere Stimmungslage ohne merkliche Labilität der Affecte. Leichte Abstumpfung des Gefühlslebens, Gedankenablauf mehr beschleunigt. Mündlich und auch schriftlich zuerst ganz geordnet, aber später incohärent. Vorstellungsreihe leicht ablenkbar. Vigilität nicht auffällig erhöht. Grössenwahn, keine Verdauungsbeschwerden.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	45
Gesammtacidität	50
Pepsineinheiten	66,6

Edestinversuch 39.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,3	—
4	0,4	—
5	0,5	—
6	0,75	—
7	1,0	—
8	1,25	—
9	1,50	+
10	2,00	+

Fall 21. Melancholie. 17jähriger Schüler. Aufnahme 14. 3. 1912. Erbliche Disposition nicht feststellbar. Körperliche und geistige Entwicklung im Kindesalter ganz normal. Seit 1907 schmerzlose Anschwellung der Halslymphdrüsen, sonst keine nennenswerthen Krankheiten. Am 7. 12. 1910 bekam er eine psychische Störung, die sich in Negativismus und Monologie äusserte. Heilung nach einigen Wochen. Anfangs Februar 1911 bekam er Fieber (etwa eine Woche). Im Anschluss daran kam Stupor zu Stande. Er hielt dauernd die Augen geschlossen, musste jedesmal gefüttert werden, wenn er essen sollte. Starke Salivation.

Verlauf nach der Aufnahme: Vom 25. 3. bis Anfang April waren die Zustände so hochgradig, dass er keine Nahrung herunterschlucken konnte und deshalb die Sondenfütterung bis Anfang Mai fortgesetzt werden musste. Während dieser schlimmen Zeit zeigte er keine Würgbewegung oder sonstige Reizerscheinung, wenn man die Sonde



durch die Nase einführte; es war, als ob man an einer Leiche die Procedur vollführte. Magenuntersuchung am 8. 4. Gesichtsausdruck maskenartig. Ausgesprochener Stupor. Starke Salivation. Mimische Bewegungen bleiben völlig aus. Mutacismus. Keine spontane Bewegung. Stereotypie der Haltung. Keinerlei äussere Reize lösen eine Affectreaction aus. Hautempfindung sehr herabgesetzt. Er zeigt keine Spur Reaction, wenn man die Haut mit aller Kraft kneift. Vollkommene Denkhemmung. Keine Wahnvorstellung. Nahrung verträgt er ziemlich gut, wenn dieselbe beigebracht wird. Keine bemerkbaren Magenbeschwerden nach dem Essen. Stuhlgang zur Obstipation neigend.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	40
Gesammtacidität	50
Pepsineinheiten	< 5

Edestinversuch 40.			Edestinversuch 41.		
Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung	Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—	1	0,1	—
2	0,2	—	2	0,2	—
3	0,3	—	3	0,3	—
4	0,4	—	4	0,4	—
5	0,5	—	5	0.5	—
6	0.75	—	6	0,75	—
7	1,0	—	7	1,0	—
8	1,5	—	8	1,5	—
9	2,0	—	9	2,00	—

Verlauf nach der Magenuntersuchung: Vom 8. 4. bis 10. 5. blieben die Symptome in allen Punkten unverändert, aber vom 11. 5. ab kam eine acute Veränderung derselben zu Stande. Von Tag zu Tag begann er in merkwürdiger Weise auffallende Besserung zu zeigen. Am 11. 5. sprach er zum ersten Male einen Laut „Hai" aus, wenn man seinen Namen rief. Am 12. Mai hat er ein volksthümliches Lied leise, aber gut gesungen. Am 13. 5. war eine leichte mimische Bewegung der Gesichtsmuskeln wahrnehmbar und beim Kneifen konnte man eine träge Abwehrbewegung hervorrufen und die Schmerzempfindung auf seiner Stirn deutlich lesen. Am 14. 5. hat er zum ersten Male gesprochen: „Ich bin hungrig!" Am 17. 5. schrieb er mit einem japanischen Schreibpinsel deutlich seinen Namen und Wohnort. Am 21. 5. konnte er ganz gut lesen, schreiben und sprechen. Geordnete willkürliche Bewegung. Erhebliche Besserung der Hautsensibilitätsstörung. Magenuntersuchung am 31. 5. Gesichtsausdruck zeigt keine Besonderheiten. Keine Spur Apathie. Sprechweise ganz normal; keine bemerkbare Abweichung in der Handlung, Bewegung und Haltung. Gefühlston und Affect zeigen keine Abnormität. Gedankenablauf normal. Keine Störung des Zusammenhanges der Vorstellungsreihen. Keine inhaltliche Störung der Vorstellungen. Appetit gut. Keine Magenbeschwerden.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	23
Gesammtacidität	38
Pepsineinheiten	80

Edestinversuch 42.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,3	—
3	0,5	—
4	0,75	—
5	1,0	—
6	1,25	—
7	1.50	+
8	1,75	+
9	2,00	+



Fall 22. Melancholie. 27jähr. Ingenieur. Aufnahme 18. 6. 1912. Mutter hysterisch. Ueber syphilitische Infection ist nichts bekannt. Von Kinderkrankheiten weiss er nichts zu berichten. Charakter zurückhaltend. 1911 von der technischen Facultät der Universität Tokyo approbirt. Seit 8 Tagen bekam er ohne nachweisbare Ursache die psychische Störung, die sich in Depression, Agrypnie, Kleinheitswahn, Suicidgedanken und Denkhemmung äusserte.

Verlauf nach der Aufnahme bis 27. 7.: Eine Opiumcur brachte eine auffällige Besserung der Zustände und hatte eine leichte Zunahme der Activität und der Arbeitslust zur Folge. Magenuntersuchung am 27.6. Gesichtsausdruck trübsinnig. Mutacismus. Meist spricht er nur auf Fragen. Negativismus. Denkhemmung. Interesselosigkeit. Negative Verstimmung.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	45
Gesammtacidität	60
Pepsineinheiten	80,0

Edestinversuch 43.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,3	—
4	0,4	—
5	0,5	—
6	0,6	—
7	0,7	—
8	0,8	—
9	0,9	—
10	1,0	—
11	1,25	+
12	1,50	+

Fall 23. Melancholie. 29jähr. Patientin. Aufnahme 3. 6. 1912. Grossvater väterlicherseits irre. Eltern blutsverwandt. 7 Geschwister; darunter litt ein Bruder an einer psychischen Krankheit. Als Kind gesund, aber etwas nervös, häufig Kopfschmerz. Erste Menses mit 17 Jahren, seither regelmässig. Charakter zurückhaltend. Heirath mit 28 Jahren. Kein Kind. Seit Anfang Januar dieses Jahres kamen Depression und Mutismus zu Stande, häufig mit Gähnen und Seufzen. Arbeitslust allmählich herabgesetzt. Apathie und Interesselosigkeit. Agrypnie. Magenuntersuchung am 9. 7.

Seit der Aufnahme bleiben die Symptome unverändert. Gesichtsausdruck apathisch und depressiv. Sprechweise langsam, leise und wenig, doch inhaltlich geordnet. Keine Stereotypie der Haltung. Apathie. Denkverlangsamung. Hypovigilität. Appetit sehr schlecht. Den ganzen Tag kann sie sich ruhig der Nahrung enthalten, aber Essen ziemlich gut vertragen. Hunger- oder Sättigungsgefühl scheinen ihr schon verloren gegangen zu sein.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	90
Gesammtacidität	105
Pepsineinheiten	57,5

Edestinversuch 44.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,4	—
3	0,6	—
4	0,7	—
5	0,8	—



Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
6	0,9	—
7	1,0	—
8	1,25	—
9	1,5	—
10	1,75	+
11	2,00	+

Fall 24. Apathische Form der Melancholie. 27jähriger Patient. Aufnahme 30. 4. 1912. Grossmutter mütterlicherseits irre. Charakter nervös. 1899 Typhus abdominalis. September 1910 Depression, Selbstmordversuch; es dauerte diese Erscheinung etwa 2 Monate. Anfang 1911 litt er wiederholt an derselben psychischen Störung, 3 Monate lang. September 1911 war zum dritten Male dieselbe Erscheinung aufgetreten, nach 3 Monaten aber in Heilung übergegangen. Seit Januar 1912 kam die psychische Störung zum vierten Male zu Stande, welche sich in Depression, Aufregung, Wandersucht, Theilnahmslosigkeit, Mutismus, hochgradiger Depression äusserten. Magenuntersuchung am 10. 7. Gesicht ausdruckslos, maskenartig, depressiv. Er spricht nicht von selbst. Beim Befragen nur ganz kurze Antwort. Sprechweise sehr langsam und unhörbar leise. In der Regel keine Antwort. Keine Monologie. Völliger Negativismus. Keine spontane Bewegung. Er liegt den ganzen Tag apathisch da. Aufgetragene Bewegungen wurden entweder gar nicht oder zuweilen äusserst verlangsamt ausgeführt. Starke und stetige Depression. Keine Affectreactionen gegen äussere Reize. Gedankenablauf enorm verlangsamt; zum Essen braucht er jedes Mal eine Stunde oder noch länger.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	25
Gesammtacidität	—
Pepsineinheiten	< 28,7

Edestinversuch 45.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:50) in ccm	Verdauung	Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:50) in ccm	Verdauung
1	0,1	—	8	0,75	—
2	0,2	—	9	0,8	—
3	0,3	—	10	0,9	—
4	0,4	—	11	1,0	—
5	0.5	—	12	1,25	—
6	0,6	—	13	1,50	—
7	0,7	—	14	1,75	—

Fall 25. Melancholie. 20jährige Schülerin. Aufnahme 23.8.1912. Heredität nicht feststellbar. Eltern an Phthisis pulmonum gestorben. Geistige und körperliche Entwicklung normal. Charakter heiter. Seit 11. 8. psychische Störung mit Selbstmordversuch, ängstliche Agitation, Monologie, totale Agrypnie, Nahrungsverweigerung und Vergiftungswahn.

Verlauf nach der Aufnahme: Anfangs war sie stark depressiv, mutacistisch. Wegen völliger Nahrungsverweigerung musste sie etwa 2 Wochen lang mit der Schlundsonde genährt werden. Seit 10. 9. zeigte sie erhebliche Besserung und die Zustände fingen an allmählich in heitere Stimmung überzugehen. Magenuntersuchung am 20. 9. Theilnahmloser Gesichtsausdruck. Sprechweise langsam, leise, unverständlich. Handlung geordnet, aber sehr langsam. Leichte Depression mit Stimmungslabilität. Zuweilen Singen. Gedankenablauf verlangsamt. Zusammenhang der Vorstellungsreihe locker und ablenkbar. Hypervigilität. Wahnvorstellung nicht mehr ausgeprägt. Guter Appetit.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	10
Gesammtacidität	20
Pepsineinheiten	< 66,6



Edestinversuch 46.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,4	—
3	0,6	—
4	0,8	—
5	1,0	—
6	1,5	—

Fall 26. Melancholie. 32jährige Kaufmannsfrau. Aufnahme 5. 9. 1912. Keine Heredität. Charakter nervös, reizbar. Heirat 1896. Seit Juni 1912 Verarmungs- und Versündigungswahn, allmählich zunehmende Depression. Neuerdings lebhafte Suicidgedanken, Nahrungsverweigerung, ängstliche Agitation, ausgesprochener Verarmungswahn. Ihre Umgebung erscheint ihr in den schwärzesten Farben. Das Leben dünkt ihr immer eine schwere Last. Geschwätzigkeit, ziemlich geordnet, Gedankenablauf nicht so verlangsamt. Magenuntersuchung am 20. 9. Gesichtsausdruck immer weinerlich, Sprechweise laut, langsam, ziemlich geordnet, keine Monologie. Aengstlich unruhig. Starke Depression, Gedankenablauf bedeutend verlangsamt, Hypovigilität. Erweckbarkeit der früheren und jüngst vergangenen Erinnerungsbilder sehr erschwert. Spontan oder auf Fragen spricht sie geordnet, aber immer mit Thränen.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	60
Gesammtacidität	70
Pepsineinheiten	< 66,6

Edestinversuch 47.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,5	—
3	0,75	—
4	1,00	—
5	1,50	—

Magenuntersuchung am 31. 10. Psychischer Zustand hat sich nicht im Geringsten geändert.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	67
Gesammtacidität	67
Pepsineinheiten	16,6

Edestinversuch 48.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,4	—
4	0,6	—
5	0,8	—
6	1,0	—
7	1,5	—

Edestinversuch 49.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:10) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,4	—
4	0,6	+
5	0,8	+
6	1,0	+
7	1,5	+

Fall 27. Hebephrenie. 23jähriger Kaufmann. Aufnahme 16. 4. 1912. Keine Heredität. Keine nennenswerthen Krankheiten vor dem Ausbruch der jetzigen Krankheit. Charakter kleinmüthig, reizbar, abgeschlossen. Mit 17 Jahren Kakke (eine endemische japanische Krankheit). Seit lange soll er grossen Kummer über familiäre Verhältnisse gehabt haben. Seit Januar 1911 Herabsetzung der Arbeitslust, verwirrtes Sprechen, Verfolgungs- und hypochondrische Idee. Abgeschlossenheit und Theilnahmslosigkeit. Magenuntersuchung am 9. 7. Gesichtsausdruck apathisch. Sprech-



weise langsam aber geordnet. Activ spricht er nicht, sondern nur auf Fragen. Immer Mutismus, Negativismus. Apathische Labilität der Stimmung. Gedankenablauf verlangsamt. Denkunfähigkeit. Hypovigilität. Wahnvorstellung. Keine Magenbeschwerden.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	40
Gesammtacidität	60
Pepsineinheiten	80

Edestinversuch 50.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,4	—
3	0,6	—
4	0,7	—
5	0,8	—
6	0,9	—
7	1,0	—
8	1,25	—
9	1,50	+
10	1,75	+
11	2,00	+

Fall 28. Hebephrenie. 24 Jahre alte Frau. Aufnahme: 4. April 1912. Erbliche Anlage nicht nachweisbar. Erste Menstruation mit 17 Jahren, seither regelmässig. Heirath mit 16 Jahren. 1904 ein Kind geboren. Seit 4 Jahren Depression, Verfolgungs- und Beeinträchtigungswahn, hin und wieder Aufregung. Seit 2 Jahren Theilnahmlosigkeit, Mutacismus, Vergesslichkeit, leeres Lachen. Bis heute zeigten die Krankheitszustände keine merkliche Veränderung. Nach der Aufnahme traten psychische Aufregungen ohne Ursache auf. Die Anfallssymptome bestanden hauptsächlich in Schreien, Weinen und theatralisch-declamatorischen, aber meistens incohärenten Reden. Diese maniakalischen Anfälle kamen in der Regel wöchentlich 2 bis 3 mal oder noch häufiger zu Stande, und dauerten einige Minuten bis über eine Stunde. Beim leichten Anfall geht die Aufregung sofort zurück, wenn man sie anspricht, um sie abzulenken; aber beim schweren Anfall bleiben alle Versuche, sie zu beruhigen, ganz erfolglos. Dass Bewusstsein während der Anfälle ist klar; Stimmung ist meistens heiter, mitunter auch ärgerlich. Magenuntersuchung am 1. 6. 1912. Vorgestern Abend bemerkte man einen leichten Anfall, welcher nur einige Minuten dauerte. Heute nach der Aufnahme der Probemahlzeit gerieth sie in furchtbare Aufregung, weil es ihr äusserst ärgerlich wäre, die gewöhnliche Mahlzeit eine Stunde verschoben zu sehen, und ganz allein im Speisezimmer sitzen bleiben zu müssen. Diese starke Aufregung dauerte über 1 Stunde, und mitten in der stärksten Aufregung habe ich den Magensaft herausgehebert.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	90
Gesammtacidität	92
Pepsineinheiten	200

Edestinversuch 51.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung	Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—	7	0,7	+
2	0,2	—	8	0,8	+
3	0,3	—	9	0,9	+
4	0,4	—			
5	0,5	+			
6	0,6	+			

$$\frac{1 \times 100}{0,5} = 200$$



Edestinversuch 52.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Edestinlösung in ccm	Verdauung
1	0,2	2,0	—
2	0,4	2,0	—
3	0,6	2,0	—
4	0,8	2,0	—
5	1,0	2,0	+
6	1,2	2,0	+
7	1,4	2,0	+
8	1,6	2,0	+
9	1,8	2,0	+

$$\frac{2 \times 100}{1,0} = 200$$

In dem Versuch 52 habe ich ausnahmsweise jeder Probe 2,0 ccm Edestinlösung der Controle wegen zugesetzt; die Ergebnisse der beiden Versuche zeigen eine genaue Uebereinstimmung. Magenuntersuchung am 14. 6. Gesichtsausdruck apathisch, doch äusserte sie häufig leeres Lachen, sonst Mutismus. Zeitweise leise und incohärente Monologien. Negativismus. Keine Stereotypie der Haltung oder Bewegung. Theilnahmlosigkeit. Keine psychische Aufregung nach der Probemahlzeit.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	40
Gesammtacidität	75
Pepsineinheiten	44,5

Edestinversuch 53.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung	Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—	9	1,0	—
2	0,3	—	10	1,25	—
3	0,4	—	11	1,50	—
4	0,5	—	12	1,75	—
5	0,6	—	13	2,00	—
6	0,7	—	14	2,25	+
7	0,8	—	15	3,00	+
8	0,9	—			

Fall 29. Hebephrenie auf dem Boden der Imbecillität. 34jähriger Händler. Aufnahme 24. 10. 1911. Erblichkeit nicht nachweisbar. Heirath 1901, zwei Kinder. Charakter eigenthümlich kleinmüthig, zurückhaltend. Seit der Heirath Reizbarkeit, Eifersucht gegen seine Frau. 1905 Ehescheidung. Seit 1907 bekam er Grössenwahn, Zwangsvorstellung und -Handlung, schlechten Schlaf, Herabsetzung der Arbeitslust, incohärentes Leben, Gesichtshallucination mit der Vorstellung von verfaulten Fischgedärmen. Magenuntersuchung am 4. 7. Gesichtsausdruck gar nicht depressiv, eher heiter. Auf Fragen giebt er gar keine Antwort, aussergewöhnlich nur ja und nein. Spontan spricht er nicht. Keine Monologie. Hin und wieder stereotypische Haltung. Keine spontane und active Bewegung. Stetiges Liegen auf dem Bette. Incohärenz der Association. Wahnvorstellung. Keine Magenbeschwerden. Leeres Lachen, Mutismus, Apathie. Impulsive Handlung. Ununterbrochen spuckt er auf den Boden, die Bettdecke oder seine eigenen Kleider. Die ganze Oberfläche seines Kleides ist immer mit zahllosen Speichelflecken bedeckt.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	50
Gesammtacidität	55
Pepsineinheiten	40,0



Edestinversuch 54.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,3	—
3	0,4	—
4	0,5	—
5	0,6	—
6	0,7	—
7	0,8	—
8	0,9	—
9	1,0	—
10	1,25	—
11	1,50	—

Edestinversuch 55.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	1,0	—
2	1,25	—
3	1,50	—
4	1,75	—
5	2,00	—
6	2,50	+
7	3,00	+

Fall 30. Dementia simplex. 25jähriger nicht arbeitender Bauer. Aufnahme 19. 10. 1911. Oheim väterlicherseits irre. Heirath mit 22 Jahren. Als Kind Neigung zur Verdauungsstörung mit Krampfanfällen. Charakter stumpf, doch zuweilen reizbar. Seit März 1910 Charakterveränderung, die sich in Eigensinnigkeit, Reizbarkeit und Eifersucht äusserten. Seit März 1911 psychische Störung mit Labilität der Stimmung, Agrypnie, Gehörshallucination, Monologie, leeres Lachen, wahnhafte Handlung, Verkennung der Gegenstände, Abnahme der Merkfähigkeit.

Verlauf nach der Aufnahme zeigt keine bemerkenswerthe Veränderung. Magenuntersuchung am 10. 7. Gesichtsausdruck sehr lustig, albern, aber keine sprachliche Aeusserung. Keine Antwort auf Frage. Keine Monologie. Hyperthymie. Tag aus Tag ein läppisch. Weiterer Bewegungsdrang, meist zweckloses Herumlaufen. Theilnahmslosigkeit.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	30
Gesammtacidität	40
Pepsineinheiten	$< 57,7$

Edestinversuch 56.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1:100) in ccm	Verdauung
1	0,2	—
2	0,4	—
3	0,6	—
4	0,7	—
5	0,8	—
6	0,9	—
7	1,0	—
8	1,25	—
9	1,50	—
10	1,75	—

Fall 31. Paranoide Form der Dementia praecox. 33 jähriger Beamter. Aufnahme 24. 10. 1912. Hereditäre Belastung unbekannt. Kein Trinker. Angeblich frei von Lues. Nennenswerthe Krankheiten nicht nachweisbar bis zum Ausbruch des jetzigen Leidens. 1907 kam die psychische Störung zu Stande. Anfangs soll Patient über Kopfschmerzen geklagt haben. Damals pflegte er häufig das Gericht zu besuchen, um dort sein Geschlechtsregister aufzusuchen. Seit April 1907 behauptete er, ein Prinz zu sein. Im September begann er an den Kaiser, den Hof- und Staatsminister fleissig zu schreiben und zu telegraphiren, er möge ihm 30000 J als Reisegeld und einige Adjutanten schicken, weil es seine feste Absicht wäre, nach Tokio zu fahren und als Prinz den Kaiser zu begrüssen. Sprach bald geordnet, bald incohärent und weitschweifig. Handlung geordnet. Stolzes Benehmen. Intelligenz nicht gestört. Keine Sinnestäuschung. Magenuntersuchung am 31. 10. Gesichtsausdruck nichts Besonderes. Keine Monologie. Schreiben und Depeschiren an den Minister sind seine tägliche Be-



schäftigung. Handlung und Bewegung geordnet. Hyperthymie, Hochmut. Gedankenablauf nichts Bemerkenswerthes, aber lockerer Zusammenhang der Vorstellungsreihen. Keine Wahnvorstellung. Keine Magenbeschwerden.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	67
Gesammtacidität	75
Pepsineinheiten	66,6

Edestinversuch 57.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,2	—
3	0,4	—
4	0,5	—
5	0,8	—
6	1,0	—
7	1,5	+

Fall 32. Epilepsie und psychopathische Constitution. 26 Jahre, ledig. Aufnahme 5. 3. 1911. Keine hereditäre Belastung. Geistige und körperliche Entwickelung im Kindesalter ganz normal. Im 2. Lebensjahr bekam Patient Lumbricosis. Damals soll er mehrere tausend Ascariden in einigen Tagen ausgebrochen haben. Mit 6 Jahren Masern und Pleuritis. Im 8. Lebensjahr wieder Pleuritis. Seit Sommer 1900 Labilität der Stimmung, krankhafte Reizbarkeit, Ablenkbarkeit, Verminderung der Denkfähigkeit, Vergesslichkeit, Asthenopie. Anfallsweise auftretende Bewusstseinstrübung. Zeitweise Kopfschmerz und Congestion. Der Anfall kommt in der Regel mitten in oder nach geistiger Arbeit zu Stande. Kopfcongestion oder Fieberanstieg können als auslösende Momente ätiologisch wirken. Der Anfall kommt sogar bei 37^0 zustande, da die Körpertemperatur im normalen Zustand zwischen 36^0 und 36,7^0 schwankt. Als Vorboten bemerkt man beim Patienten zuweilen nur einige Secunden Denkunfähigkeit, Zerstreutheit, aber häufig setzt der Anfall ohne Prodrome ganz plötzlich ein und dauert in der Regel einige Minuten. Beim Anfall geht die räumliche Vorstellung vollständig verloren und ein Gesicht von einem seiner Bekannten erscheint ihm. Ausnahmsweise erscheinen mehrere Menschengesichter oder ganze Körper. Patient spricht zu diesem Gesicht, und die Unterhaltung ist häufig bis zu Zank und Streit erhöht. Mit Leichtigkeit kam er wieder zu sich, wenn man ihn laut anrief, etwa so wie aus einem Traum. Die Anfälle kommen sehr häufig zu Stande, in der Regel 10 bis 20 Mal täglich. Magenuntersuchung am 31. Mai. Gesichtsausdruck reizbar. Sprechweise nichts Besonderes. Monologie bei Bewusstseinstrübung. Reizbarkeit, Zerstreutheit, Hypervigilität. Keine Wahnvorstellung. Keine Magenbeschwerden.

Magensaft nach Probefrühstück:

Freie Salzsäure	50
Gesammtacidität	60
Pepsineinheiten	66,6

Edestinversuch 58.

Nummer der Reagensgläschen	Magensaft (1 : 100) in ccm	Verdauung
1	0,1	—
2	0,3	—
3	0,4	—
4	0,75	—
5	1,0	—
6	1,25	—
7	1,50	+
8	1,75	+
9	2,0	+



Tabelle der Untersuchungsergebnisse.

Fall	Freie Salzsäure	Gesammt-acidität	Pepsin-einheiten
	Katatonie.		
1	20	—	< 50,0
1	9	14	< 6,6
2	20	25	< 50,0
3	35	—	66,6
4	25	—	66,6
4	50	70	80,0
4	5	25	66.6
4	10	30	57,7
4	52	67	12,5
5	55	60	57,1
5	40	45	< 50,0
6	50	62	22,2
7	50	60	57.7
8	70	80	66,6
	Manie.		
14	55	60	16,0
15	60	70	111,0
15	20	—	< 50,0
16	30	50	88,8
17	75	85	133,5
17	30	40	50,0

Fall	Freie Salzsäure	Gesammt-acidität	Pepsin-einheiten
	Manie (Fortsetzung).		
17	60	70	80,0
18	10	20	80,0
19	65	70	100,0
20	45	50	66,6
	Melancholie.		
21	40	50	< 5,0
21	23	38	80,0
22	45	60	80,0
23	90	105	57,5
24	25	—	< 28,7
25	10	20	< 66,6
26	60	70	< 66,6
26	67	67	16,6
	Dementia paralytica.		
9	40	50	100,0
10	10	20	< 3,0
11	76	—	100,0
12	70	80	100,0
13	0	10	11,0

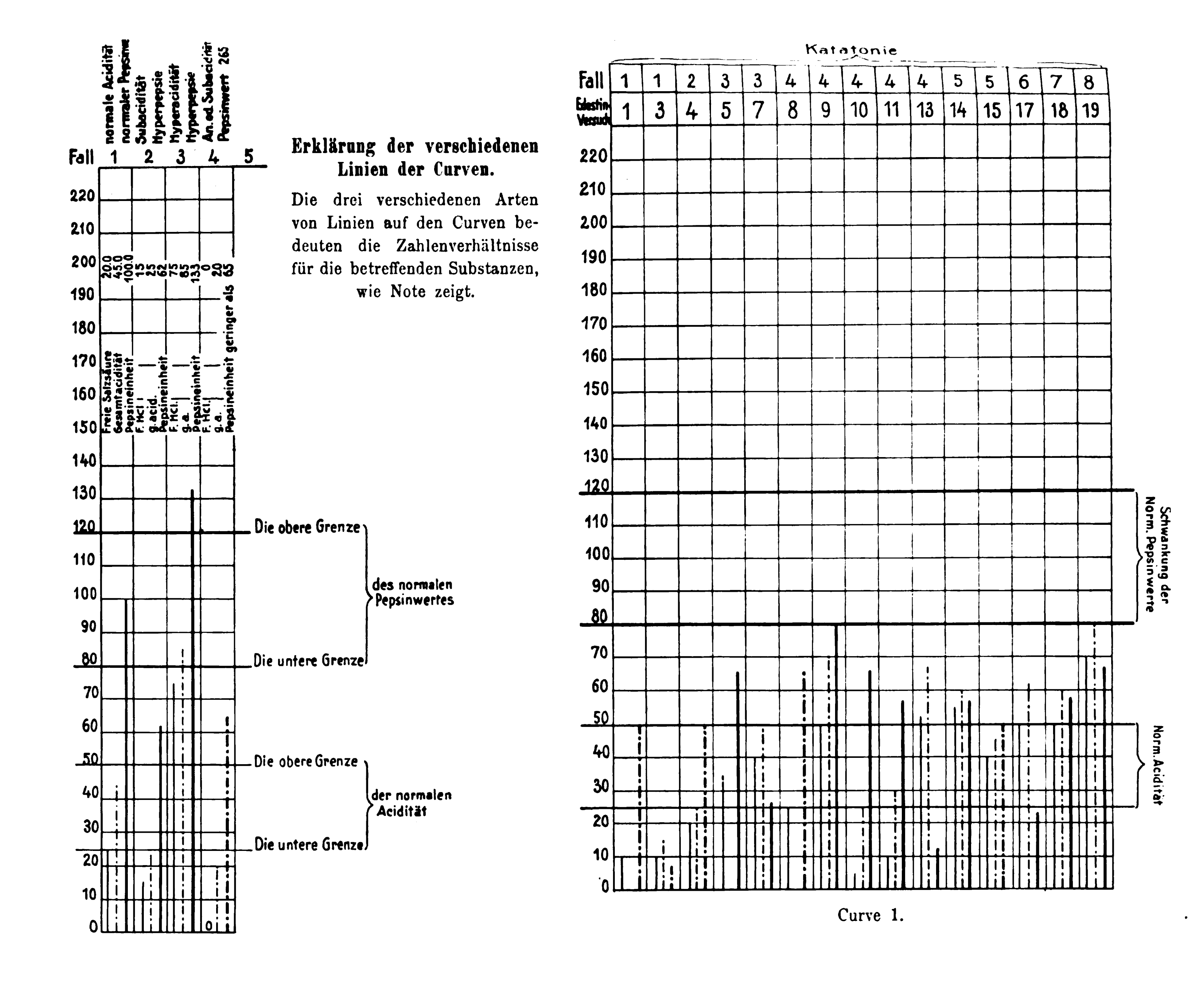
Defectpsychose.

Fall	Art der Krankheit	Freie Salzsäure	Gesammt-acidität	Pepsin-einheiten
27	Hebephrenie	40	60	80,0
28	Hebephrenie	90	92	200,0
28	Hebephrenie	40	75	44,5
29	Hebephrenie und Imbecillität	50	55	40,0
30	Dementia simplex	30	40	< 57,7
31	Paranoide Form der Dementia praecox	67	75	66,6
32	Epilepsie	50	60	66,6

Bezüglich der normalen Säurewerthe gehen die Meinungen der Autoren ziemlich weit auseinander. Nach Boas beträgt derselbe beim Menschen 0,1—0,2 pCt. Nach unseren klinischen Erfahrungen scheint die normale Acidität bei uns in der Regel fast annähernd innerhalb dieser Grenzen, also zwischen 25 und 50 zu liegen.

In den nächsten Tafeln geben wir eine graphische Darstellung unserer Befunde; wir werden die Zahlen zwischen 25 und 50 als die normalen Werthe bezeichnen, was darüber ist bedeutet eine Peracidität, was darunter eine Sub- resp. Anacidität. Bezüglich der Pepsineinheiten bezeichnen wir die Zahlen zwischen 80 und 120 als normale Werthe, wie schon erwähnt (vgl. S. 77). Die grössere Ziffer bedeutet die Krankennummer und die kleineren die Zahlen der Säurewerthe und der Pepsineinheiten. Von den senkrechten Linien bedeuten die starken die Pepsinwerthe. Wo diese punktirt wiedergegeben sind, bedeuten sie Maximalzahlen, indem die wahren Grenzwerthe ausserhalb des angesetzten Edestinversuches fielen. Die schwachen Linien links davon stellen jedes Mal die zugehörigen Aciditäten dar, und zwar bedeuten die ausgezogenen Linien die Acidität durch freie Salzsäure, die punktirten Linien die Gesammtacidität.

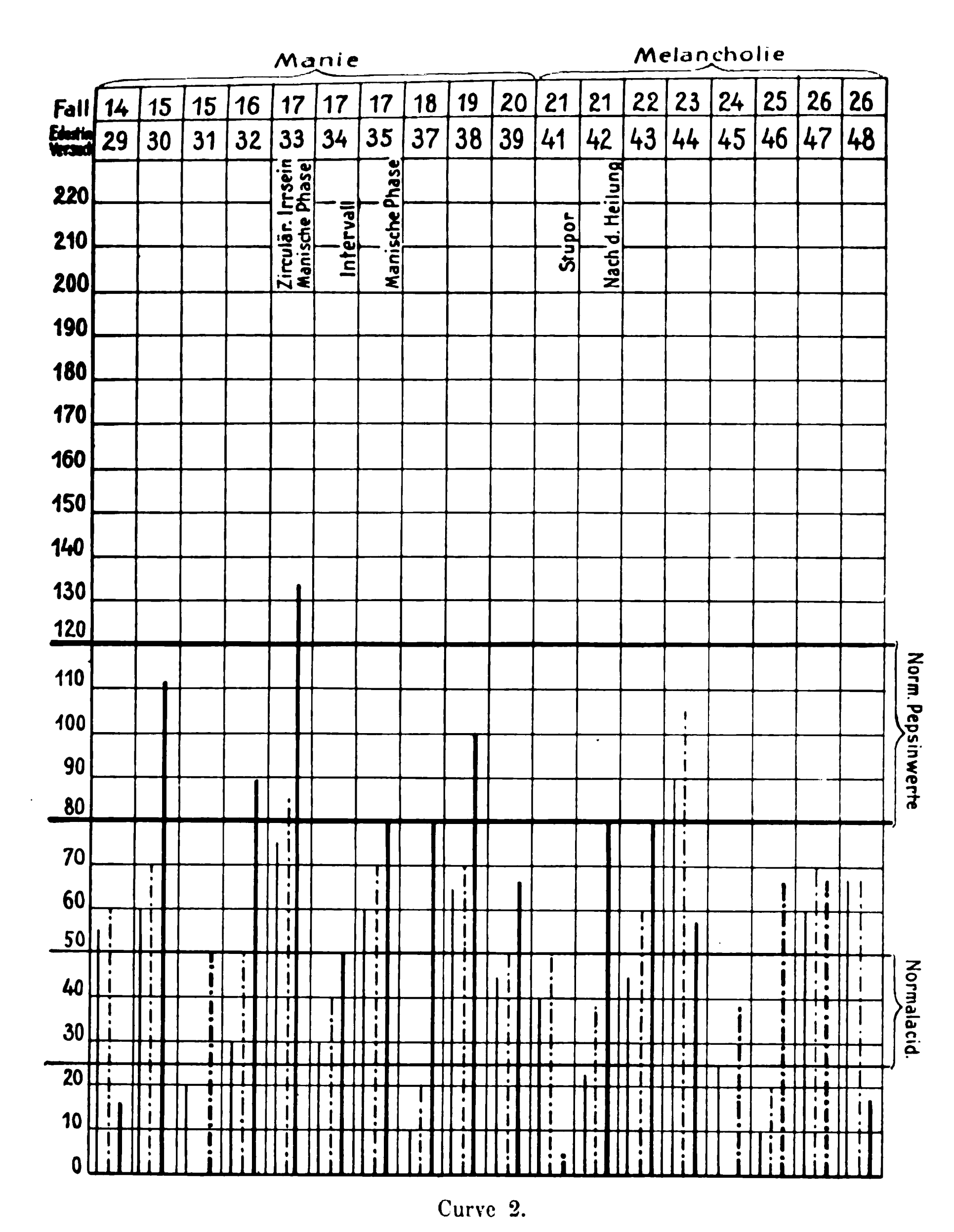




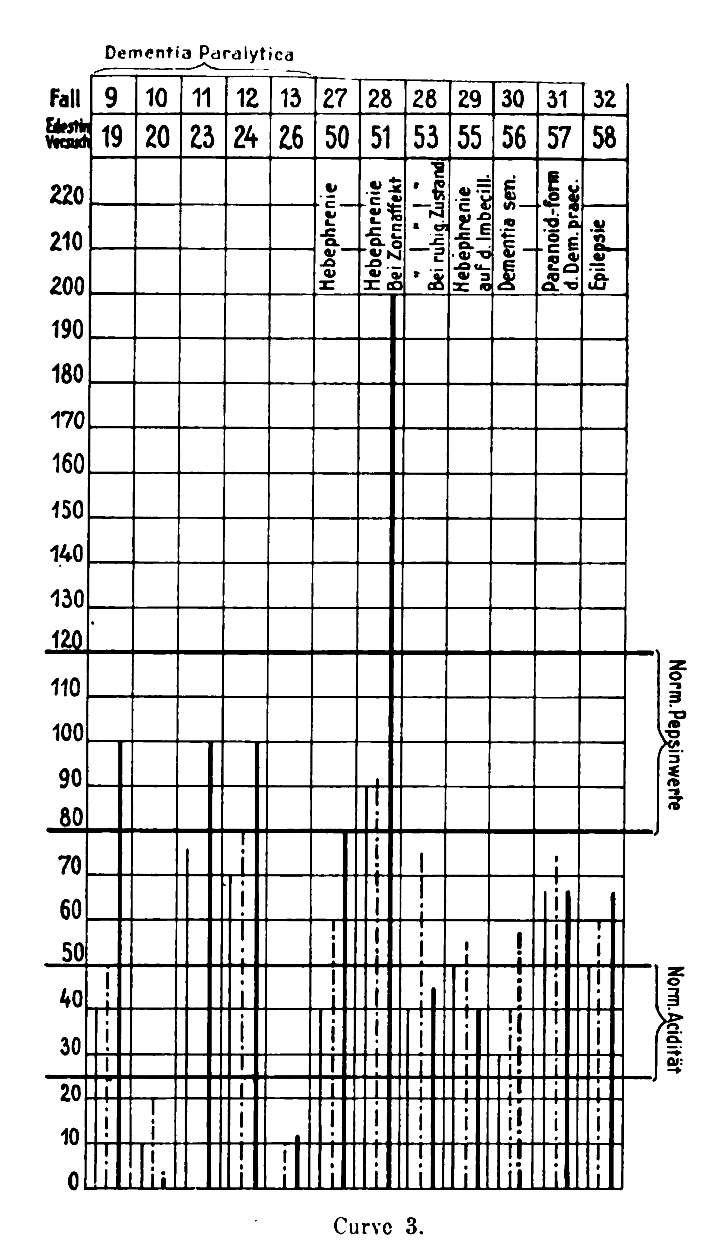
Erklärung der verschiedenen Linien der Curven.

Die drei verschiedenen Arten von Linien auf den Curven bedeuten die Zahlenverhältnisse für die betreffenden Substanzen, wie Note zeigt.

Curve 1.



Curve 2.



Curve 3.

Magenuntersuchung bei psychisch gesunden, rein functionellen Magenkranken.

Fall 1–18 (scale 0–220; Fall 12: Bis 400)

Curve 4.

Fall 19–35 (scale 0–220)

Curve 5.



Unsere Versuchsreihen über den Magensaft bei Manie ergeben in der Regel eine Zunahme oder die normalen Werthe der Acidität, während die Pepsinabscheidung gewöhnlich normal bleibt. Die hyperthymische Agitation zeigt bedeutende Zunahme der beiden Zahlen und nach der Beruhigung eine Herabsetzung derselben. Die beiden Zahlen sind beim circulären Irresein in der manischen Phase deutlich vermehrt und im Intervall lassen sich normale Acidität und Hypopepsie nachweisen. Bei der Manie gehen die Pepsinwerthe mit den Säurezahlen so gut wie immer Hand in Hand.

Unsere Melancholie-Fälle rekrutiren sich aus den verschiedenen Formen, und in allen Fällen ist eine erhebliche Abnahme der Pepsinabscheidung in der charakteristischen Weise nachweisbar; bei den stuporösen Fällen ist sie sogar total aufgehoben, während die Acidität immer normale oder erhöhte Zahlen zeigt. Es steht ausser allem Zweifel, dass hochgradige Depression die stärkste Hemmung oder sogar die totale Aufhebung der Pepsinabsonderung verursacht. Dagegen zeigt die Acidität in der überwiegenden Zahl der Fälle erhöhte Werthe (wie bereits Bell, Mayer, v. Noorden, Cowie, Inch u. A. gezeigt haben). Agitirende und apathische Formen zeigen Hyperacidität und Hypopepsie. Die starke Depression hat in der Regel die Erhöhung der Acidität zur Folge. Wie die Tabellen zeigen, scheint Hypo- oder Apepsie in Verbindung mit Hyperacidität bei Melancholie ein sehr wichtiges Merkmal zu sein.

Die Katatonie weist in der Regel eine Zunahme der Acidität und stets eine leichte Verminderung der Pepsineinheiten auf. Totale Aufhebung der Pepsinabsonderung ist gleichfalls mit Bestimmtheit nachgewiesen. Drei stuporöse Fälle zeigen die Hypopepsie fast in gleicher Intensität, aber die Säurezahlen sind grossen Schwankungen unterworfen. Je schwerer der Stupor ist, desto höher scheint die Acidität zu sein. Manische und depressive Formen der Katatonie zeigen Hyperacidität; die Hypopepsie ist bei depressiven Formen viel stärker.

Bei Dementia paralytica ist die Abscheidung des Pepsins und der Salzsäure nicht im Geringsten herabgesetzt (wie Galante nachwies). Ausnahmsweise liess sich eine starke Verminderung der beiden Zahlen bei einem Fall nachweisen, welcher sich durch enorme Heiterkeit, Thatendrang und Grössenwahn auszeichnet.

Hebephrenie und heboidophrenische Krankheiten zeigen Hyperacidität und Hypopepsie im geringen Grade.

Unter den oben erwähnten Thatsachen ist hervorzuheben, dass starke Depression jedenfalls bei allen Krankheitsformen in der Regel befördernd auf die Salzsäuresecretion einwirkt, aber die Pepsinabscheidung dadurch so gut wie immer beträchtlich oder sogar total gehemmt wird. Starke Depression oder Stupor, bei Melancholie oder bei Katatonie, hemmt nicht die Salzsäuresecretion, sondern befördert dieselbe in der Regel. In unseren Versuchen mussten wir uns davon überzeugen, dass die Zornaffecte ganz anders auf die Magensecretion einwirkten, und konnten keine hemmende Wirkung der Zornaffecte auf die Magensecretion bestätigen. Im Gegentheil beobachteten wir in allen Fällen eher eine fördernde Wirkung auf die Salzsäure- sowie auch die Pepsinsecretion. Dieser



psychische Einfluss ist bei Hebephrenie und auch bei circulärem Irresein deutlich nachweisbar.

Pawlow hat in seinen Thierexperimenten bewiesen, dass die elektrische Reizung des Nervus vagus eine Förderung der Magensecretion hervorruft, aber auf die Pankreassecretion stark hemmend wirkt. Aus unseren Versuchen haben wir gesehen, dass die Zornaffecte, gerade wie die elektrische Reizung des Nervus vagus, eine starke Förderung der Magensecretion bewirken. Die interessante Frage, ob die Zornaffecte auf die Pankreassecretion, ebenso wie der elektrische Reiz, hemmend einwirken, ist noch nicht entschieden. Jetzt ist es nicht unsere Aufgabe, uns mit dieser Frage zu beschäftigen, aber wir möchten bei dieser Gelegenheit ein früheres Ergebniss von mir anführen, weil es in einer interessanten Beziehung zur Frage der Magensecretion steht.

Im Jahre 1909 habe ich zufällig eine starke psychische Einwirkung auf die Pankreassecretion beobachtet, als ich im Bickel'schen Laboratorium einige Secretionsversuche an Pankreasfistelhunden anstellte. Eines Tages secernirte ein Hund auf 200,0 ccm Wasser folgende Secretmengen.

10^{35} a. m. 200,0 ccm Wasser eingeführt

Zeit der Abnahme des Pankreassaftes	Pankreassaft in ccm
10^{45}	0,2
10^{55}	0,2
11^{05}	3,0
11^{15}	1,5
11^{25}	2,6
11^{35}	3,0
11^{45}	2,2
11^{55}	1,8
12^{05}	2,8
12^{15}	2,4
12^{25}	2,2
	21,9

Danach bekam das Thier 200,0 ccm Wasser mit 6,0 ccm Maggi's gekörnter Fleischbrühe. Kurz nach der Darreichung der Fleischbrühe gerieth das Thier über einen anderen Hund, der dicht bei ihm stand, in eine immer wachsende Aufregung und die Folge war, dass trotz der Darreichung der Fleischbrühe die Secretion nach einem kleinen initialen Anstieg vollständig aufhörte.

12^{33} p. m. 200,0 ccm Wasser und 6,5 ccm Maggi-Fleischbrühe.

Zeit der Abnahme des Pankreassaftes	Pankreassaft in ccm
12^{43}	1,5
12^{53}	3,0
1^{03}	2,2
1^{13}	2,3
1^{23}	0,5
1^{33}	0,5
	10,0

Auch dieser Versuch zeigt, in wie inniger Beziehung psycho-physiologische Processe zur Pankreassecretion stehen. Ich erinnere noch ein Mal an die Versuche von Pewsner, der zeigen konnte, dass Aerger und ebenso auch starke geschlechtliche Erregung die Pankreassecretion lähmen, trotz starker anderweitiger Secretionsreize.

Nach Pawlow ist der Appetit der erste und mächtigste Erreger der Secretionsnerven des Magens und er sagte, Appetit ist·Saft. Er hat bei einem Thierversuch beobachtet, dass das Brot und das gesottene Weisse von Hühnereiern, bei directer Einführung in den Magen im Verlauf der ersten Stunde und länger nicht einen einzigen Tropfen Saft gaben. Aus unseren Versuchen haben wir schon gesehen, dass die Affectstörungen eine sehr wichtige Rolle bei der Magensecretion spielen und die Versuche, welche wir an tief stupurösen Kranken angestellt haben, haben uns gezeigt, dass die Magensecretion ganz unabhängig vom Begehren nach Speise hinreichend erfolgen kann. Der Magensaft, welcher unter solchen Umständen zu Stande kommt, zeigt eine starke Schwankung der Aciditätszahlen und der Pepsinwerthe und die Verdauungskraft ist keineswegs immer herabgesetzt.

Bei unseren Kranken treten die Verdauungsbeschwerden nicht in den Vordergrund, trotz der schweren pathologischen Abweichungen des Magensaftes, dagegen treffen wir oft Kranke, welche hauptsächlich über die Beschwerden von Seiten des Magens klagen, obgleich die psychisch-nervösen Störungen nicht so stark fortgeschritten sind. Worauf beruht die Verschiedenartigkeit der subjectiven Beschwerden von Seiten des Magens? In Bezug auf das Zustandekommen der Magenbeschwerden müssen wir zwei Momente in Betracht ziehen: erstens die Störung der Secretion des Pepsins und der Salzsäure, zweitens die Störung der Empfindung der Magenschleimhaut.

Nach den Untersuchungen von Hertz und Arthur ist der leere Magen gegen eine 5 proc. Salzsäurelösung ganz unempfindlich. Schmidt hat 0,5—2 proc. Salzsäurelösung bei Magenfistelkranken eingeführt und hat keine Reactionserscheinung beobachtet. Es ist über allem Zweifel erhaben, wie Boas annimmt, dass die Zunahme der Salzsäureabscheidung nicht das einzige ätiologische Moment der Magenreizung ist. Auch bei geistesgesunden Magenkranken erleben wir täglich, dass die Reizerscheinungen des Magens nicht allein aus der Acidität erklärbar sind. Bei Geisteskranken wird die Empfindung der äusseren Haut je nach der Krankheitsform verschiedentlich verändert. Mit höchster Wahrscheinlichkeit ist es auch denkbar, dass die Sensibilität der Magenschleimhaut bei Geisteskranken stärker als bei geistesgesunden Kranken gestört ist. Hyperästhesie der äusseren Haut ist häufig bei Neurasthenie, Hysterie und anderen verschiedenen functionellen Psychosen beobachtet und unsere klinischen Erfahrungen lehren, dass die Magenbeschwerden meistens bei solchen Krankheiten zu beobachten sind. Dreyfus hat verschiedene Formen der interessanten Magenstörung bei nervös-psychischen Krankheiten beschrieben und die Kranken gehören meist den in Rede stehenden Krankheitsformen an. Er hat als die Ursache der psychich bedingten Dyspepsie zwei Momente auseinandergehalten: erstens den psychischen

Factor, der ursprünglich die Magenbeschwerden auslöst, und zweitens die Reihe von Vorstellungen, welche sich an die hierdurch empfundenen Magenbeschwerden anschliesst. Unsere Beobachtungen ergeben, dass die Secretions- und Empfindungsstörung des Magens in den meisten Fällen die wichtigste ätiologische Rolle für die Magenbeschwerden bei Geistesgesunden wie bei psychisch Kranken spielt. Die merkwürdige Erscheinung der Geisteskranken, welche trotz gewaltiger Functionsstörung über keine Magenbeschwerden klagen, könnten der Störung der Gefühlstöne oder der Empfindung der Magenschleimhaut zugeschrieben werden. Im entgegengesetzten Fall handelt es sich darum, dass die Störung der Gefühlstöne oder wahnhafte Auslegung die normale Empfindung ins Pathologische steigert. Auf dieses Problem will ich indessen diesmal nicht näher eingehen.

Es ist daher nicht zu verwundern, dass wir stärkere Magenbeschwerden auch häufig beobachten bei Hysterie, Melancholie, circulärem Irresein, Neurasthenie oder noch anderen psychisch-nervösen Krankheiten, welche sich hauptsächlich durch Affectstörungen auszeichnen. Also könnten psychische Momente, allein oder neben organischen, für die Entstehung der Magenbeschwerden verantwortlich zu machen sein. Diese Momente können in einzelne Krankheiten in grosser Mannigfaltigkeit zusammenwirken. Wir werden uns darüber nicht wundern, dass einerseits die Magenbeschwerden zuweilen in den Vordergrund treten, trotz der leichten psychisch-nervösen Symptome, und dass andererseits die Kranken über keinerlei Magensymptome klagen, während schwere Störungen der Magensecretion bestehen.

Die früheren Autoren waren der Meinung, dass ein Parallelismus zwischen den Abscheidungen des Pepsins und der Salzsäure besteht, aber unsere Ergebnisse bestätigen, dass kein Parallelismus besteht und die Abscheidungen der beiden Substanzen ganz unabhängig von einander erfolgen. Die Thatsache liess sich auch bei psychisch gesunden Magenkranken nachweisen. Pathologisch und physiologisch ist es sehr interessant, dass die Salzsäuresecretion bei Melancholie und Katatonie stark befördert wird, während die Abscheidung des Pepsins im Gegentheil stark gehemmt ist. Aus diesen Thatsachen könnten wir annehmen, dass die psychischen, vor allem affectiven Zustände auf die Pepsinsecretion den wichtigsten und directen Einfluss ausüben und diese psychischen Reize, wahrscheinlich vermittelst des N. vagus, direct auf den Secretionsapparat einwirken. Die Stimmung kann vielleicht auf die Gefässnerven des Magens einwirken und folglich einen gewissen Einfluss auf die beiden Secretionen ausüben, aber es scheint mir wahrscheinlich, dass der psychische Einfluss die Hauptrolle spielt. Was die Salzsäureabscheidung betrifft, so scheint sie unter Umständen durch die psychischen Reize erheblich beeinflusst zu werden, aber in anderen Fällen ganz unabhängig von den psychischen Vorgängen zu Stande zu kommen. Popielski hat bei Hunden mit Durchschneidung der N. vagi nachgewiesen, dass das Reflexcentrum der Verdauungsdrüsen in den Magenwänden selbst gelegen ist. Nach unseren Beobachtungen ist es auch denkbar, dass ein Reflexcentrum, besonders für die Salzsäuresecretion, in den Magenwänden vorhanden ist.



Zusammenfassung.

1. Bei Katatonie ist die Acidität ziemlich grossen Schwankungen unterworfen, in der überwiegenden Zahl der Fälle zeigt aber die Acidität normale oder vermehrte Zahlen. Katatoniker mit starker Depression oder tiefem Stupor weisen immer vermehrte Säurezahlen auf; trotzdem liess sich eine Verminderung der Pepsinsecretion in allen diesen Fällen feststellen.
2. Die Abscheidungen sowohl der Säure wie des Pepsins erfolgt bei Manie in manchen Fällen ungefähr in physiologischen Verhältnissen. Doch zeigt einer unserer Fälle erhöhte Acidität, während die Pepsinabsonderung subnormal bleibt.
3. Bei Melancholie zeigt die Acidität in der Regel erhöhte Zahlen, **der Pepsinwerth dagegen erhebliche Verminderung. Bei Stupor liess sich die totale Aufhebung der Pepsinabsonderung nachweisen, ohne Verminderung der Acidität.**
4. Die Aciditäten- und die Pepsinwerthe zeigen bei Dementia paralytica die normalen Zahlen. Ein stuporöser Fall zeigt eine ausgesprochene Verminderung beider Zahlen.
5. Bei Hebephrenie und heboidophrenischen Krankheiten ist der Säurewerth nicht vermindert, die Pepsinabscheidung aber immer deutlich herabgesetzt.
6. Die psychischen Zustände, vor allem Affectzustände, üben einen gewaltigen Einfluss auf die **Pepsinausscheidung aus.** Depression und Stupor bei allen Krankheitsformen hemmen dieselbe erheblich.
7. Depression und Stupor hemmen die Salzsäuresecretion nicht, sondern befördern in der Regel dieselbe.
8. Starke Depression bewirkt graduell die Verminderung bis totale Hemmung der Pepsinsecretion, aber im **Gegentheil die Beförderung der Salzsäuresecretion.**
9. **Zornaffect hat eine starke Vermehrung** der Pepsin- und Salzsecretion zur Folge. Manische Kranke zeigen höhere Zahlen der Aciditäts- und der Pepsinwerthe, wenn die Aufregung stark entwickelt ist. Die beiden Zahlen sind auch bei circulärem Irresein in den manischen Phasen (überwiegend bei Zornaffect) höher als im Intervall.
10. Der Appetit ist keineswegs der einzige Erreger des Magensaftes, wenigstens bei Psychosen und Neurosen. Trotz Heisshunger und enormer Gefrässigkeit können Apepsie mit Subacidität zu Stande kommen.
11. Die Secretion der Salzsäure und des Pepsins scheint uns ganz unabhängig von einander zu erfolgen. Die Acidität des Magensaftes giebt bei Geisteskranken keinen Maassstab für die Störung der Pepsinabscheidung.

12. Die Absonderung des Pepsins steht mit den psychischen Vorgängen in innigster Beziehung, während die Secretion der Salzsäure, unabhängig von den psychischen Vorgängen, vor allem von Stimmungslage oder Appetit, hinreichend erfolgen kann.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, auch an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Sakaki für die gütige Erlaubniss zu vorstehenden Untersuchungen und für die freundliche Unterstützung mit Rath und That meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichniss.

1) Allen, Examination of the stomach contents in the insane. American journ. of insanity. Vol. LVIII.
2) Alt, Ueber das Entstehen von Neurosen und Psychosen auf dem Boden von chronischen Magenkrankheiten. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. 1892. Bd. 24.
3) Bechterew, Ueber die corticalen secretorischen Centra der wichtigsten Verdauungsdrüsen. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1912.
4) Bell, Digestion in melancholia. Journ. of the Americ. med. Assoc. 4. November 1909.
5) Bickel, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss von Affekten auf die Magensaftsecretion. Deutsche med. Wochenschr. 1905. No. 46.
6) Boas, Diagnostik und Therapie der Magenkrankheiten. 1911.
7) Burkart, Zur Pathologie der Neurasthenia gastrica. Bonn 1882.
8) Cowie and Inch, Clinical investigation of the digestion in the insane. Americ. journ. of the med. science. 1905. Sep. Vol. CXXX.
9) Crämer, Magen- und Darmkrankheiten. München 1908.
10) Dejerine, Les faux gastropathes. Presse méd. Paris 1908.
11) Dornblüth, Otto, Die Psychoneurosen. Leipzig 1911.
12) Dreyfus, Ueber nervöse Dyspepsie. 1908.
13) Dubois, Paul, Ueber nervöse Störungen des Appetits und der Verdauung. Correspondenzblatt f. Schweiz. Aerzte. 1893. Münchener med. Wochenschr. 1904.
14) Ehrlich, Ist die schmerzhafte Magenleere eine nervöse Erkrankung? Münchener med. Wochenschr. 1904. No. 20.
15) Einhorn, Max, Die Krankheiten des Magens. Berlin 1898.
16) Ewald, C. A., Klinik der Verdauungskrankheiten. 1893. Bd. 2.
17) Ewald, Die nervöse Dyspepsie. Verhandl. d. III. Congr. f. innere Med. 1884.
18) Fleiner, Verdauungsstörungen und Psychoneurosen. Münchener med. Wochenschrift. 1909. No. 10.
19) Flemming, Ueber die pathologischen Beziehungen der Verdauungsanomalien zu der Geistesverwirrung. Allgem. Zeitschr. f. Physiol. 1845. Bd. 2.
20) Fuld, E., Ueber den klinischen Werth der Magenfermentproben. Boas' Archiv. Bd. 17. H. 1.
21) Fuld, E., und L. A. Levison, Die Pepsinbestimmung mittels der Edestinprobe. Biochem. Zeitschr. 1907. H. 6. S. 473.
22) Galante, Il chimismo gastrico in alcune formi di malattie mentali. Riv. sperm. di Fren. ital. 1899. Vol. XXV. N. 3—4.
23) Geigl und Abend, Salzsäuresecretion bei Dyspepsia nervosa. Virchow's Arch. 1892.
24) Gerwer, Der Einfluss des Gehirns auf die Ausscheidung des Magensaftes. Aborz. psychjat. 1900. No. 3—4.



25) Herzog, Ueber die Abhängigkeit gewisser Neurosen und Psychosen von Erkrankungen des Magendarmtractus. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. Bd. 31.
26) Hughes, Charles H., Dyspepsia considered as a brain disease. The alienist and neurologist. 1905. Vol. XXVI.
27) Kaiserling, Die klinische Pepsinbestimmung nach Mette. Berliner klin. Wochenschrift. 1903. No. 44.
28) Kaufmann, J., Zur Frage der quantitativen Pepsinbestimmung nach Mette. Arch. f. Verdauungskr. Bd. 9. S. 562.
29) Kraepelin, Emil, Lehrbuch der Psychiatrie. 1903.
30) Krafft-Ebing, R., Lehrbuch der Psychiatrie. 1903.
31) Leube, Ueber nervöse Dyspepsie. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1875. Bd. 23.
32) Leubuscher, Klinische Untersuchung über die Säureausscheidung. Neurolog. Centralbl. 1891. S. 287.
33) Leubuscher und Ziehen, Klinische Untersuchungen über die Salzsäureabscheidung des Magens bei Geisteskrankheiten. Jena 1892.
34) Martius, Achylia gastrica. Wien 1908.
35) Mathieu et Roux, L'hystérie gastrique et ses stigmates psychiques. Gazette des hôpitaux. 1906. No. 5.
36) Mayr, Die Secretion des Magensaftes und ihre Beziehungen zu psychopathischen Zustandsbildern. Wiener klin. Wochenschr. 1907. No. 42.
37) Mc Lauglin, Gastrointestinal conditions in epilepsy. Med. News. 1905. Vol. LXXXVI. No. 15.
38) Meisl, Ueber Beziehungen zwischen Appetit und Magensaftsecretion. Wiener klin. Rundschau. 1904. No. 14.
39) Carl von Noorden, Klinische Untersuchungen über die Magenverdauung bei Geisteskrankheiten. Ein Beitrag zur Lehre von der nervösen Dyspepsie. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. 1887. Bd. 18.
40) Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Wiesbaden 1898.
41) Pick, Alois, Ueber Hyperästhesie des Magens. Wiener med. Wochenschr. 1898. No. 34.
42) Derselbe, Sensibilitätsneurosen des Magens. Wiener klin. Wochenschr. 1901. No. 35—36.
43) Placzeck, Untersuchungen des Mageninhalts bei Geisteskranken. Inaug.-Diss. Jena 1890.
44) Plönies, Die ursächlichen Beziehungen der Magenkrankheiten, ihrer Folgezustände, Anämie und Unterernährung zu den Depressionszuständen, unter Berücksichtigung des Wesens und der Theorie. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1909. Bd. 26.
45) Popielski, Ueber das Reflexzentrum der Verdauungsdrüsen. Przeglad lekarski. 1902. No. 18.
46) Pron, L'influence de l'estomac et du régime alimentaire sur l'état mental et les fonctions psychiques. 1907.
47) Riegel, F., Beiträge zur Lehre von den Störungen der Saftsecretion des Magens. Zeitschr. f. klin. Med. 1886. Bd. 11.
48) Derselbe, Die Erkrankungen des Magens. 1908.
49) Schmidt, Ein Beitrag zur Frage der Magensensibilität. Mittheil. aus d. Grenzgebieten d. Med. u. Chir. 1908. Bd. 19. H. 2.
50) Sellier et Abadie, Etude de la sécrétion acide de l'estomac en rapport avec les variations psychiques dans l'hystérie. Compt. rend. soc. de biol. 1903. T. LV.
51) Strümpell, Adolf, Einige Bemerkungen über das Wesen und die Diagnose der sogenannten nervösen Dyspepsie. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1902. Bd. 73.



52) Togami, K., Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des Broms auf die Magensaftsecretion. Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 13. H. 1—2.
53) Derselbe, Experimentelle Untersuchung über den Einfluss einiger Nahrungs- und Genussmittel auf die Pankreassecretion, zugleich ein Beitrag über den Einfluss von Affekten auf dieselbe. Zeitschr. f. physik. u. diät. Ther. 1908/1909. Bd. 12.
54) Wolff und Ewald, Ueber das Fehlen der freien Salzsäure im Mageninhalte. Berliner klin. Wochenschr. 1887.
55) Wolff, W., und Z. v. Tomaszewski, Ueber Pepsin und Pepsinbestimmung mittels der Edestinprobe. Berliner klin. Wochenschr. No. 22.
56) Ziehen, Th., Psychiatrie. 1911.



VII.

Aus der med. Klinik (Vorstand: Prof. Dr. A. Gluziński) und dem Institut für med. Chemie (Vorstand: Prof. Dr. St. Bądzyński) der Universität in Lemberg.

Ueber den Einfluss der Atophandarreichung auf die Urochromausscheidung.

Von

Dr. **Witold Skórczewski.**

Die Störungen der Oxydation des Schwefels im Organismus nach Darreichung von Atophan, welche ich mit Sohn (2) stets bei unseren Stoffwechselversuchen beobachtete, zwangen mich zur Ausführung solcher Versuche, welche die Frage erklären könnten: durch welche schwefelhaltige organische Verbindung eine Vermehrung des neutralen Schwefels im Atophanharne verursacht werde.

Die Versuche von Gawinski wiesen auf die Oxyproteinsäuren, als auf solche Körper, welche den gesammten neutralen Schwefel des Harnes enthalten, hin. Meine Bestimmungen des Stickstoffs und des Schwefels des Oxyproteinsäuren-Bariumsyrups (3) vor und nach der Atophandarreichung weisen Störungen in den Atophanperioden auf. Wenn jedoch die Stickstoffmenge nur eine geringe Vergrösserung erfährt, erhalten wir in dem Schwefelgehalte des Bariumsyrups eine viel eminentere Zunahme. Es konnte also aus dieser Verschiebung des Verhältnisses der Schwefelmenge zum Stickstoff im Bariumsyrup der Oxyproteinsäuren auf Kosten der letzteren auf die Vermehrung der schwefelreicheren Glieder der Oxyproteinsäurengruppe geschlossen werden. Schon damals habe ich auf die Wahrscheinlichkeit der Vermehrung des Urochroms hingewiesen, in der jetzigen Publication stellte ich Versuche bei vier Kranken an, die in den folgenden Tabellen ausführlich notirt sind.

Die Bestimmungen des Urochroms wurden in den täglichen Mengen frischen Urins nach der Methode von Browiński und Dąbrowski (1) (Bulletin de l'académie de sciences de Cracovie XLVIII. 1908) ausgeführt. Die Methode beruht auf der Fällung des Urochroms durch Kupferacetat, auf der Zersetzung des Niederschlages mit Schwefelwasserstoff und auf der Bestimmung der Menge des Urochroms in der wässerigen Lösung nach Entfernung des überschüssigen Schwefelwasserstoffes unter Verwerthung seiner reducirenden Eigenschaften. Urochrom reducirt nämlich Jodsäure und das dabei frei werdende Jod wird mit Kohlenschwefelstoff extrahirt und sein Gehalt mit $\frac{n}{100}$ Thiosulphatlösung bestimmt.



Stickstoff wurde nach Kjeldahl, Harnsäure nach Wörner's Methode bestimmt, Mineralschwefel wurde mit Chlorbarium gefällt. Die Veraschung bei der Bestimmung des neutralen Schwefels mit Natrium peroxydatum nach der Methode von Modrakowski ausgeführt.

Versuch I. Protokoll No. 5. Bett 8. J. H., Krankenpflegerin, 45 Jahre alt, aufgenommen am 16. 11. Diagnose: Arthritis urica. Condensatio apicis sinistri. Vom 18. 11. purinfreie Diät. Vom 1. 12. bis 20. 12. verweilt sie 2 Stunden täglich im Emanatorium. (Tabelle I.)

Den 11. 12. bekam sie 3 g Atophan in 3 Dosen. Tabelle I zeigt deutlich die mit dem neutralen Schwefel parallel gehende Vermehrung des Urochroms nach Verabreichung von Atophan.

Tabelle I.

Datum	Harnmenge	Cl als NaCl	Phosphorsäure als P_2O_5	Stickstoff	Harnsäure	Urochrom	Mineralschwefel als SO_3	Neutralschwefel als SO_3	Verhältniss des neutr. S. zum Gesammt-S. in pCt	Bemerkungen
8. 12.	1340	5,75	3,95	8,61	0,1899	0,1474	0,5963	0,0434	6,7	
9. 12.	1000	6,2	1,7	4,48	0,218	0,2045	0,891	0,0745	7,7	
10. 12.	1100	5,39	2,14	4,71	0,1782	0,1131	0,8206	0,1463	15,1	
11. 12.	1940	6,6	1,98	7,2	0,5745	0,2428	1,1601	0,2619	18,4	3 g Atophan
12. 12.	1300	6,63	1,77	6,24	0,2834	0,2614	1,0517	0,3107	22,8	
13. 12.	1200	5,4	1,01	3,42	0,1104	0,2242	1,1299	0,0876	7,1	

Versuch II. Protokoll No. 3. Bett 10. R. K., Maurer, 44 Jahre alt, aufgenommen am 6. 10. Diagnose: Rheumatismus chronicus articulationis humeri sin. Neuritis plexus brachialis sin. in individuo cum induratione apicis sinistri et concretionibus pleuralibus sin. intercurrente otitide media sin. verisimiliter tuberculosa. (Tabelle II.)

Tabelle II.

Datum	Harnmenge	Stickstoff	Harnsäure	Urochrom	Bemerkungen
14. 11.	880	4,99	—	0,1542	
15. 11.	1110	9,79	0,4068	—	
16. 11.	1260	8,47	0,4377	0,2027	
Mittel				0,1785	
17. 11.	1120	8,81	0,4863	0,3435	3 g Atophan.
18. 11.	880	7,88	0,4137	0,2367	do.
19. 11.	1220	12,21	0,5499	0,2116	do.
Mittel				0,2639	

Versuch III. Protokoll No. 114. Bett 7. J. M., Schuldiener, 52 Jahre alt, aufgenommen am 22. 11. Diagnose: Neurasthenia in individuo luetico. Gemischte Diät vom 5. 12. bis 7. 12. je 3 g Atophan täglich. (Tabelle III.)

Versuch IV. Protokoll No. 115. Bett 5. S. C., Student, 23 Jahre alt, aufgenommen am 22. 11. Diagnose: Pleuropericarditis sicca in individuo cum induratione apicum utriusque. Gemischte Diät vom 16. 12. bis 18. 12. je 3 g Atophan täglich. Während des Versuches fieberfrei. (Tabelle IV.)



Tabelle III.

Datum	Harnmenge	Stickstoff	Harnsäure	Urochrom	Mineralschwefel als SO_3	Neutralschwefel als SO_3	Verhältniss d. neutr. S. zum Gesammt-S. in pCt.	Bemerkungen
2. 12.	1000	11,17	0,3498	0,2483	1,5728	0,1248	7,3	
3. 12.	1190	10,41	0,3297	0,1957	1,7374	0,2644	13,2	
4. 12.	1090	8,30	0,3171	0,2039	1,3233	0,10406	9,6	
Mittel				0,2159				
5. 12.	980	8,19	0,6438	0,2925	1,2427	0,2911	18,8	3 g Atophan.
6. 12.	1063	9,09	0,4611	0,2948	1,1140	0,1821	14,5	do.
7. 12.	1140	8,06	0,5013	0,2137	1,1168	0,1790	13,0	do.
Mittel				0,267				

Tabelle IV.

Datum	Harnmenge	Stickstoff	Harnsäure	Urochrom	Mineralschwefel als SO_3	Neutralschwefel als SO_3	Verhältniss d. neutr. S. zum Gesammt-S. in pCt.	Bemerkungen
13. 12.	1586	15,73	0,6594	0,2896	2,6407	0,3416	11,3	
14. 12.	1820	16,61	0,6825	0,3808	2,5462	0,3946	13,4	
15. 12.	2100	13,46	0,6486	0,5739	2,7371	0,3864	12,3	
Mittel				0,4148				
16. 12.	1800	16,37	1,35	0,4623	2,1438	0,2815	11,6	3 g Atophan.
17. 12.	1215	15,0	0,8676	0,5526	1,7314	0,4629	21,0	do.
18. 12.	1820	12,91	0,7947	0,7288	1,745	0,6024	25,6	do.
Mittel				0,5812				

Die Ergebnisse unserer Versuche zusammenstellend gelangen wir zu dem Schlusse, dass das Einnehmen von Atophan eine stärkere Urochromausscheidung nach sich zieht. Alle diese Versuche weisen eine parallele Vermehrung des neutralen Schwefels und des Urochroms nach Atophandarreichung auf.

Die hier bemerkten Thatsachen können ein wenig Licht in das bis jetzt wenig bekannte Gebiet der Oxydationsstörung bringen, da die bis jetzt beobachtete Vermehrung der Oxyproteinsäuren bei Fieberkrankheiten, sowie nach reichlicherem Fleischgenuss stets eine gleichartige Vermehrung des Stickstoffs und des Schwefels des Oxyproteinsäurensyrups nach sich zieht.

Literaturbericht.

1) Józef Browiński i Stefan Dąbrowski, O metodzie ilościowego określenia żółtego podstawowego barwika moczu (urochroum). Rozprawy Wydziału mat. przyrodę. Akad. umiej. w Krakowie. T. XLVIII. B.

2) W. Skórczewski und J. Sohn, Stoffwechselversuche bei Atophandarreichung. Diese Zeitschr. Bd. 11.

3) W. Skórczewski, Warum vergrössert Atophan die Ausscheidung der Harnsäure? Diese Zeitschr. Bd. 11.



VIII.

Aus der med. Klinik (Vorstand: Prof. Dr. A. Gluziński) und dem Institut für med. Chemie (Vorstand: Prof. Dr. St. Bądzyński) der Universität in Lemberg.

Ueber den Einfluss der Radiumtherapie auf den Stoffwechsel bei Gichtikern.

Von

Dr. **W. Skórczewski** und Dr. **J. Sohn.**

(Hierzu Tafeln V—XI.)

Die Entdeckung chemischer Elemente von merkwürdigen, bisher nicht beobachteten Eigenschaften — welche scheinbar unsere Auffassung über den chemischen Aufbau des Elementes erschüttern — konnte ohne Einfluss weder auf die medicinische Wissenschaft verbleiben, noch die Bestrebung nicht hervorrufen, jene Eigenschaften zu therapeutischen Zwecken auszunützen. Die merkwürdigen Eigenschaften beruhen in selbständigem, langsamem, aber stetem Zerfalle bei gleichzeitiger Energieentfaltung dieser neuentdeckten Substanzen, die ihren anderen Eigenschaften gemäss als chemisches Element zu betrachten sind. Es wurden bisher drei Gruppen Elemente mit ähnlichen Qualitäten erkannt: Radium, Thorium und Actinium. Das Erstgenannte geht den anderen voran in Bezug auf die schneller bekannt gewordene Wirkung der von ihm entfalteten Energie und erreichte daher bis jetzt eine breitere therapeutische Anwendung im Vergleich mit den zwei übrigen.

Die Beeinflussung des Stoffwechsels bei Gichtikern durch das Radium bildet den Gegenstand unserer Versuche in der vorliegenden Arbeit.

Um dem Leser das Erfassen der im Organismus unter dem Einfluss der Radiumtherapie möglichen Veränderungen zu erleichtern, wollen wir in Kürze an den Verlauf des selbständigen Zerfalles dieses Elementes erinnern.

Dies zu verschweigen erscheint uns unzweckmässig mit Rücksicht auf die Thatsache, dass die therapeutische Radiumdosis, bevor sie vollständig aus dem Organismus verschwindet, den Zerfall in ihm durchmacht, — somit wird also die genaue Kenntniss der Abbauproducte zur Bedingung einer begründeten Würdigung der therapeutischen Wirkungen des Radiums selbst.

Das Radium, ein Silbermetall vom Atomgewicht 226 und in seinen sonstigen Qualitäten kaum von den bekannten chemischen Elementen verschieden, besitzt die merkwürdige Eigenschaft, dass ein kleiner Theil seiner Masse zerfällt, wobei ein elektrisch positiv geladener Bruchtheil seines Atoms mit grosser Geschwindigkeit herausgeschleudert wird. Dieser Bruchtheil stellt ein Atom des Heliumelementes dar und ist in der Radiologie unter dem Namen der α-Strahlen bekannt.



Selbstverständlich kann ein Radiumatom, nachdem es einen Theil seiner Masse verloren hat, nicht mehr weiter als Radium bestehen bleiben; das Atomgewicht des Helium = 4, subtrahirt von jenem des Radiums, ergiebt ein Atomgewicht 222, das dem ersten Derivat in der Zerfallstelle des Radiums, der sogen. Radiumemanation, entspricht. Dieselbe ist ein Gas und besitzt die Eigenschaft eines weiteren spontanen Zerfalls unter fortwährender Strahlenabgabe. Dieser Zerfall geht jedoch in der Emanation bedeutend rascher vor sich, indem er schon im Verlauf von nicht ganz 4 Tagen (3,85) die Hälfte ihrer Masse betrifft, während das Radium bis zur Hälfte erst nach 2600 Jahren zerfällt.

Ausser den α-Strahlen entwickeln Radium und seine Salze noch β- und γ-Strahlen. Die β-Strahlen, den Kathodenstrahlen analog, sind ungemein kleine ($^1/_{1800}$ des Wasserstoffatoms) Partikelchen, negativ geladen, von bedeutender Geschwindigkeit (ungefähr jener der Lichtgeschwindigkeit gleich) und Permeabilität.

Die γ-Strahlen — den Röntgenstrahlen verwandt — haben in hohem Grade Eigenschaften, feste Körper zu durchdringen. Im Gegensatz zu den α-Strahlen haben die anderen zwei Strahlenarten geringe Fähigkeit der Ionisirung, d. h. sie verwandeln kaum Gase auf gute Elektricitätsleiter.

Die Radiumemanation zerfällt unter Bildung der α-Strahlen in Radium A, einen festen Körper, welcher der Reihe nach nach einigen Minuten seiner Dauer zu Radium B, dann C, endlich Radium D wird — unter Bildung der α-, β- und γ-Strahlen.

Das Radium D besteht 15 Jahre, entsendet keine Strahlen und dürfte von Aerzten für das Endproduct des Radiumzerfalls innerhalb des Organismus gehalten werden.

Die physiologische Wirkung des Radiums ist ungemein intensiv. Die local bestrahlte Haut, mit einer nicht ganz kleinen Menge und genügend lange Zeit hindurch, verfällt entsprechend dem Grade der Bestrahlung der Entzündung oder sogar Nekrose. Junge Zellen und Gewebe — zur Zeit ihrer Entwicklung — erscheinen viel empfindlicher für die Radiumbestrahlung als bereits entwickeltes Gewebe. Auf Binde- und Muskelgewebe wirkt die Bestrahlung bedeutend schwächer als auf die Drüsenorgane, wobei die bei weitem grösste Empfindlichkeit dem lymphatischen Gewebe zufällt.

Wir wollen uns nicht weiter mit der Bedeutung der localen Radiumwirkung beschäftigen, wie wichtig auch dieselbe für die Therapie der Hautkrankheiten sein mag, wir erwähnten bloss die physiologische Seite dieser Einwirkung mit Rücksicht auf die sehr wichtige, in den paar Worten bereits festgestellte Thatsache von der electiven Wirkung des Radiums auf gewisse Gewebe, was nicht vergessen werden darf bei der Würdigung des Einflusses, welches das Radium auf den Stoffwechsel ausübt.

Eine ähnlich vernichtende Wirkung des Radiums beobachten wir, sobald verschiedene Mikroorganismen der Bestrahlung mit demselben ausgesetzt werden, wobei verschiedene Grade der Empfindlichkeit gefunden werden. So sind Koch'sche Stäbchen sehr widerstandsfähig.

Zu wiederholten Malen ist die Radiumeinwirkung bei Infectionen mit Mikroorganismen bearbeitet worden — und die Resultate dieser Arbeiten gehen ein wenig auseinander. Und doch gewinnen wir den Eindruck: Unter der Radiumanwendung scheint 1. die Entwickelung der Infection sich zu verzögern, und 2. bei einer grösseren Radiumdosis scheint der Fortschritt der Infection hintangehalten zu werden, wobei öfters Nekrose auftritt.



Auch die chemische Wirkung des Radiums ist für die Erkenntniss des Arztes sicherlich von grosser Wichtigkeit. Es mögen bloss aus einer langen Reihe von Thatsachen hervorgehoben werden — der unter dem Einflusse der Radiumemanation und der Radiumsalze langsam vor sich gehende Wasserzerfall und der Farbenwechsel der Salzlösungen, so z. B. des farblosen Chlornatriums in Gelbbraun, des Natrium bicarbonicum in Violettroth, des Chlorcaliums in Violett. Sauerstoff der umgebenden Luft verwandelt sich unter ihrem Einflusse in Ozon. Nicht ohne Zusammenhang mit dieser Beobachtung steht die oxydirende Wirkung sowohl auf unorganische wie auch organische Verbindungen, z. B. die Zersetzung der Jodwasserstoffsäure, des Chlorwasserstoffs, des Kohlenoxydes, Ammoniaks u.s.w. In Bezug auf zusammengesetzte organische Körper verhalten sich die Radiumsalze meist neutral. W. Caspari's und C. Neuberg's Versuche beweisen, dass dem Radium zersetzende und hydrolytische Wirkungen auf Peptone, Aminosäuren und Kohlenhydrate nicht zukommen. J. Kerb und P. Lazarus, weiterhin E. v. Knaffl-Lenz und W. Wiechowski haben durch ihre Versuche festgestellt das Ausbleiben jeder Zersetzung in Lösungen vom Natriumsalze der Harnsäure unter dem Einflusse des Radiums — entgegen den Versuchen von F. Gudzent. Auch die Schlüsse G. Schwartz' über eine specifische Empfindlichkeit des Lecithins auf Radiumbestrahlung wurden durch negative Befunde Wohlgemuth's, Löwenthal's und Hertwig's widerlegt.

Die Beeinflussung der Verdauungsfermente durch die Radiumemanation und Radiumsalze erwies sich ziemlich gering, sowohl der Diastase, wie auch des Pepsins und Trypsins. Gewöhnlich fand man bei längerer Einwirkung des Radiums eine unbeträchtliche Beschleunigung des Verdauungsprocesses (Wohlgemuth u. a.).

Einen bedeutenden Einfluss des Radiums konnte Neuberg in Bezug auf die Beschleunigung der Autolyse feststellen, wobei er als Versuchsmaterial zerriebene Theile von Krebsgeschwülsten verwendete. Zu ähnlichen Resultaten kam Wohlgemuth mit tuberculösem Gewebe. — Danysz' Versuche bewiesen die Unempfindlichkeit der Toxine (besonders der Diphtherietoxine) auf die Radiumbestrahlung. Dagegen fand Phisalix eine Herabsetzung der Giftigkeit des Cobra- und Kreuzottergiftes. — Jagn erhielt in sieben Fällen im Serum Typhuskranker — nach 2 bis 3 tägiger Radiumbestrahlung — einen Zerfall der Typhusagglutinine. — K. Klecki beobachtete eine Steigerung der phagocytären Eigenschaften der weissen Blutkörperchen — unter Einfluss der Einwirkung der Radiumemanationen auf Bacterium coli und Streptococcus aureus, vermisste dagegen jeden Einfluss bei Tuberkelbacillen.

Somit sei der Leser wenigstens flüchtig mit manchen Thatsachen bekannt gemacht, welche bei der Würdigung der Radiumeinwirkung auf den Organismus berücksichtigt werden müssen. Nun wollen wir uns der Art der Anwendung des Mittels in unseren Fällen zuwenden, da dieselbe von grösster Wichtigkeit für die Resultate ist. Es giebt nämlich verschiedene Arten der Radiumanwendung; es sollen nur aufgezählt werden: Bäder, Umschläge, Bäder mit Kataphorese und Jontophorese, Einathmung der natürlichen Emanation, natürliche und künstliche mit der Emanation

gesättigte Mineralwässer, subcutane Injectionen von Radiumsalzen — und so stehen wir schon vor einer schwierigen Auswahl, bei solcher Mannigfaltigkeit der Anwendung.

Die Grundlage unser therapeutischen Versuche bildete die Einathmung von mit Radiumemanation gesättigter Luft während eines täglichen zweistündigen Aufenthaltes im Emanatorium — es ist das nämlich das geeignetste Mittel zur raschen Sättigung des Organismus angesicht der sehr grossen Oberfläche den Lungenalveolen (100 qm) und ihrem directen Contact mit dem Circulationssystem. In den einzelnen Versuchen wurde ausserdem den Patienten noch mit Radiumemanation gesättigtes Wasser gegeben und endlich haben wir in einem Versuche Injectionen mit einem Radiumsalz, nämlich mit dem Radiogen (Charlottenburg) angeordnet. Das Radiumemanatorium, in welchem unsere Patienten verweilten, befindet sich in der Privatanstalt des Dr. W. Serbeński und wurde unter Leitung des hiesigen Radiologen Professor der Physik an der Lemberger Polytechnik Dr. T Godlewski eingerichtet. Das Princip beruht in der Austreibung der Emanation aus Lösungen der Radiumsalze vermittels eines durchgeleiteten Sauerstoffstromes. Der Gehalt der 20 cbm Volum zählenden Radiumkammer an Radiumemanation war ein bedeutender, da er 10 M. E. per Liter Luft betrug. Zum Zwecke des vollständigen Verschlusses hat das Emanatorium Doppelfenster und Thüren mit Kautschukumschlag, Wände und Balken mit Bleifarben und Lakfarbe belegt; über den Fussboden ist ein gutzugepasstes Linoleum ausgebreitet.

Das Trinkwasser enthielt in 200 ccm 2000—3000 M. E. Subcutane Injectionen wurden mit einem Präparat von 1000 Einheiten Gehalt gemacht. Drei angestellte Versuche betrafen Patienten, die sich täglich zwei Stunden in der oben beschriebenen Radiumkammer aufhielten. In zwei Versuchen verordneten wir den Patienten ausserdem noch Radium-Trinkkuren — und endlich im sechsten Falle wurde der Aufenthalt im Emanatorium mit subcutanen Radiogeninjectionen combinirt.

Obwohl die Unterschiede zwischen den Anwendungsweisen des Versuchsmittels — sowohl was seine Einverleibung wie auch die Ausscheidung betrifft — ziemlich beträchtliche sind, so glauben wir dennoch, dass gegenwärtig im Bekämpfen der Anschauungen über die Bedeutung der einzelnen Anwendungsarten etwas übertrieben wird.

Ob bei vollem Magen die Emanation innerlich verabreicht nur langsam dem Organismus zukommt, oder durch die Einathmung in der Radiumkammer der Process rasch vor sich geht, der Effekt wird in beiden Fällen in der Sättigung des Organismus mit dem Mittel beruhen, was sich dem Experimentator im ersten Falle (Kemen) vielleicht durch eine stärkere, im zweiten durch etwas geringere Radioactivität des Blutes des Patienten kundgeben wird.

Die Ausscheidung der Emanation geschieht immer vorwiegend durch die Ausathmung und nur zum geringen Theile durch die Haut, durch den Verdauungstractus und die Nieren. Der durch den Zerfall des Radiums entstehende active Niederschlag (Radium D) wird wahrscheinlich — ähnlich den anderen Metallen — durch die Verdauungswege ausgeschieden. Die Wirkung der injicirten Radiumsalze muss natürlich bedeutend ab-



weichend sein von der angewendeten Emanation, da wir im ersteren Falle gewissermaassen mit einem schwer resorbirbaren und immer wieder zerfallenden Magazin zu thun haben; und der Feststellung dieser Verwandlungen stehen bedeutende experimentelle Schwierigkeiten im Wege. Es könnte angenommen werden, dass die Wirkung einzelner Injectionen sich cumuliren könne und die Ausscheidung Wochen lang dauern. Abgesehen von den Einzelheiten der Literatur aus den letzten paar Jahren über den Einfluss der Radiumtherapie auf Gichtiker wollen wir bloss flüchtig aufmerksam machen auf die empirisch unbewusste Anwendung hervorragend radioactiver Thermen bei dieser Art Kranken mit ungemein günstigem Erfolge. Wir wollen es erwähnen, wie His' Versuche das Verschwinden der Harnsäure im Blute unter dem Einflusse einer derartigen Therapie dargethan haben. Von noch grösserem Werthe waren unseres Erachtens die Beobachtungen von Lazarus über die Zunahme der Wasserausscheidung (Diurese) und jene von Krieg, Wilke, Messernitzky, Kemen über Zunahme der Ausscheidung von Purinkörpern, was für die energische Wirkung des Radiums während des Eiweissverbrennungsprocesses sprechen konnte.

In unseren Versuchen gingen wir von der gewöhnlichen Untersuchungsmethode des Eiweissstoffwechsels ab, da sie uns für unsere Versuche unzweckmässig erschien. Das Bestreben, den Organismus des Patienten auf sogenanntes Stickstoffgleichgewicht einzustellen, ist oft erfolglos; das Stickstoffgleichgewicht ist mitunter so unabhängig von den Bemühungen des Experimentators, von der verabreichten Nahrungsmenge, es lässt sich so schwer längere Zeit hindurch erhalten, dass wir uns entschliessen mussten, das Bestreben fallen zu lassen. Wir erachten es als gleichgültig für unsere Versuche, ob die Menge des eingenommenen und ausgeschiedenen Stickstoffes genau bekannt ist und ob die Durchschnittszahl der Bilanz an einzelnen Tagen bekannt ist. Es ist nämlich eine andere Art der Bestimmung des Eiweissstoffwechsels bekannt, die uns nicht nur einen Einblick in den Eiweisszerfall am einzelnen Tage erlaubt, sondern zugleich die Beobachtung des Missverhältnisses zwischen dem Zerfall und der Ausscheidung des Stickstoffes ermöglicht, was oft bei Gichtikern in Folge Stickstoffretention Platz greifen kann. Wir denken an das stete Verhältniss des Schwefels und Stickstoffs im Harne, welche beiden Elemente hier aus dem Eiweisszerfalle herrühren. Selbstverständlich ist, dass die Bestimmung dieser beiden Elemente und ihres gegenseitigen Verhältnisses eine sehr grobe Art der Stoffwechselbestimmung darstellt, nicht destoweniger vielleicht dennoch einen tieferen Einblick erlaubt, als das Einstellen des Patienten auf das Stickstoffgleichgewicht. — Unsere Patienten erhielten an allen Tagen die gleiche Diät und waren auf purinfreier Kost gehalten. Sie bestand gewöhnlich aus 1 Liter Milch, 4 Eiern, 50 g Emmenthaler, 50 g Butter, 4 Semmeln, 2 Portionen Reis oder Heiden zu 150 g in Milch und 2 Limonaden mit Citrone. Täglich wurden insgesammt 15 g Stickstoff in dieser Kost verabreicht, somit entsprechend 100 g Eiweiss. Die Menge des im Harne ausgeschiedenen Stickstoffes wurde von uns in den beigelegten Tafeln zusammengestellt. Wir machten keine Stickstoffbestimmungen im Stuhle, da dieser Stickstoff vorwiegend aus der nicht



resorbirten Nahrung zurückbleibt und somit im Eiweissstoffwechsel keine Rolle spielt. Die Bestimmung des Verhältnisses des allgemeinen Schwefels zum Stickstoff ermöglicht uns, wie erwähnt, den N-Zerfall an einigen Tagen der Untersuchung abzuschätzen. Die Analyse des ausgeschiedenen Schwefels in oxydirten und nicht oxydirten in Form von Sulphaten wird uns zu Zwecken dienen, die wir weiter unten näher erörtern. Es soll noch erwähnt werden, dass wir die Resultate unserer Versuche graphisch dargestellt haben, so dass die Ausscheidungscurve des Stickstoffs und mineralischen Schwefels nebeneinander aufgezeichnet wurden, wobei je 5 g Stickstoff = 1 g SO_3 entsprechen. In dieser Weise wird es dem Leser ermöglicht, durch einen Blick auf die Tafel nicht nur jede Störung in Form vermehrter Ausscheidung beider Substanzen, sondern auch jedes Auseinandergehen in der Ausscheidung beider zu erfassen, was einen Schluss auf Stickstoffretention oder Verschlechterung der Schwefeloxydation erlaubt. In unseren Versuchen konnten wir das Verhältniss des Schwefels zum Stickstoff für ein constantes halten und für den Ausdruck des Eiweisszerfalles ansehen: 1. die verabreichten Nahrungsmittel enthalten nur Spuren von Sulphaten; 2. es wurde stets die gleiche Kostmenge von gleicher Zusammensetzung dargereicht; 3. es wurde von uns auch die Menge unoxydirten sogenannten neutralen Schwefels im Harn berücksichtigt.

In den Tafeln VII und VIII haben wir auch den Chlor und Phosphor bestimmt. Wir messen jedoch diesen Bestimmungen keinen grossen Werth bei, da die Chlorausscheidung mit den hier uns beschäftigenden Fragen in keinem Zusammenhange steht und dessen Ausscheidung als regulirende Eigenschaft des Organismus in Bezug auf die Isotonie der Lösungen zu verstehen ist. Andererseits unterliegt die Phosphorsäureausscheidung gemäss dem wechselnden Gehalt an den Phosphaten in den Nahrungsmitteln zu grossen Schwankungen, um daraus auf vermehrten oder verminderten Zerfall der an Phosphor reichen Gewebe schliessen zu können. Wie die Oxydationsprocesse von grossem Einfluss auf den Eiweisszerfall sind, so kann man dasselbe behaupten, was den Zerfall der Nucleoproteide sowie der Harnsäure betrifft. Wir erinnern an die allgemein anerkannte Thatsache, dass die Gicht einen mit Oxydationsinsufficienz verbundenen Krankheitsprocess darstellt. Wir hielten es daher von Wichtigkeit, festzustellen, wie sich der Organismus zur Zeit der Radiumtherapie diesbezüglich verhält. Die Bestimmungen des neutralen Schwefels boten uns ein Maass hierzu. Solche Bestimmungen im Verlaufe von Fieberkrankheiten, im Hunger und bei Kachexie in Folge bösartiger Geschwülste erwiesen schon früher seine beträchtliche Zunahme im Harne. Die durch uns angestellten Versuche an Atophan und durch einen von uns (J. Sohn) unlängst nach Benzoldarreichung — beide Mittel werden im Organismus oxydirt — überzeugten uns von einer constanten Abhängigkeit der Vermehrung des neutralen Schwefels von der zunehmenden Oxydationsarbeit. Daher bestimmten wir stets in unseren Versuchen den neutralen Schwefel und an der unten graphisch dargestellten punktirten Ausscheidungscurve haben wir ein deutliches Bild von dessen Ausscheidung. Parallel dazu giebt eine continuirliche Curve die Verhältnisse der Harn-

säureausscheidung ab. Auf die ausgeschiedene Harnsäuremenge sind die Oxydationsprocesse von grossem Einfluss, abgesehen vom Zerfall der Nucleoproteide, erscheint der Zerfall der Harnsäure selbst, welche kaum in einem Bruchtheil der Gesammtproduction aus den Nucleoproteiden im Harn ist, nur von Oxydationsprocessen abhängig. Die Feststellung der vermehrten Harnsäureausscheidung zur Zeit der Radiumtherapie, durch die oben genannten Verfasser angenommen (Krieg, Wilke, Messernitzky, Kemen), beschäftigte auch uns, wobei wir uns von einem eventuellen Zusammenhange zwischen der gesteigerten Harnsäureausscheidung und Herabsetzung der Oxydationsprocesse überzeugen wollten.

Um tieferen Einblick in die Oxydationsprocesse im Organismus zu gewinnen, stellten wir in 3 unserer Fälle Versuche an, welche in der Verabreichung entsprechender Dosen von Atophan und Natrium nucleinicum per os beruhten. Das Atophan ist ein sich im Organismus oxydirender Körper zu dem durch uns dargestellten Oxyatophan und verursacht zweifelsohne Oxydationsstörungen in Form von Vermehrung des neutralen Schwefels. Als zweites Versuchsmittel wurde von uns das Natrium nucleinicum angewendet, wobei uns das Verhalten des Organismus beim Verabreichen einer Substanz, aus welcher sich dann die Harnsäure bildet, interessirte. Diesen Versuchen lag die Ueberlegung zu Grunde dass der Organismus zu diesem Abbauprocess ein gewisses Quantum seiner Oxydationskraft verbrauchen muss, und dies sollte zum Ausdruck kommen einerseits in dem vermehrten oder verminderten Zerfall des resorbirten Mittels, andererseits in der gesteigerten Menge des unoxydirten Schwefels. Wir stellten unsere Versuche an, indem wir zwischen dem Verabreichen des einen und anderen Mittels stets eine Pause von 3—4 Tagen eingeschoben haben; dieselben Versuche wurden bei demselben Patienten 2 Mal angestellt: in der Vorbereitungsperiode und dann während der Radiumtherapie. Zwischen beiden Versuchen verstrich ein Intervall von wenigstens 10 Tagen. Auf die erhaltenen Zahlen werden wir bei der Besprechung der Resultate eines jeden Versuches zurückkommen.

Es sei nur hier erwähnt, dass wir mit Recht annehmen können: 1. Die Menge des resorbirten Mittels dürfte in beiden Versuchen für gleich gross angerechnet werden, da wir bisher die Ursache vermissen, welche im Stande wäre, die resorbirende Fähigkeit des Verdauungstractes bei demselben Individuum während eines so kurzen Zeitabschnittes zu steigern oder herabzusetzen (letztere Eigenschaft dem Radium zuzuschreiben, erscheint unbegründet). 2. Der 10tägige Abstand zwischen beiden Versuchen ist vollkommen ausreichend, damit die herbeigeführte Störung vollständig ausgeglichen werde.

Dagegen haben wir gänzlich abgesehen von der intravenösen Einverleibung der Harnsäure, obwohl sie uns in Stand setzen würde, die verabreichte Menge des Mittels genau zu kennen; dies geschah mit Rücksicht auf die verhältnissmässig nicht zu grosse Oxydationsarbeit, welche der Organismus hier zu vollbringen hätte und auch mit Rücksicht auf die schnelle Ausscheidung, welche die Harnsäure im Organismus erfährt, wenn wir jedoch künftighin auch diesbezüglich die Untersuchungen zu ergänzen beabsichtigen.

Einer von uns (W. Skórczewski) hat seiner Zeit den Zusammenhang nachgewiesen zwischen der Vermehrung des neutralen Schwefels im Harne und der vermehrten Urochromausscheidung unter dem Einfluss von Atophan. Zwecks der Ergänzung unserer Untersuchungen über die Oxydationsfähigkeit des Organismus bestimmten wir in 2 Fällen täglich die Urochrommenge und beobachteten die Abhängigkeit in der Ausscheidung dieser Substanz von den allgemeinen Störungen der Oxydation.

Endlich wollten wir auch andere chemische Processe erklären, welche beim Eiweisszerfall stattfinden. Bekannt ist die Thatsache, dass nur 90 pCt. des Harn-N dem Harnstoff zugehört. Die Fähigkeit der Zersetzung der Aminosäuren mittels 3stündigem Kochen am Rückflusskühler mit Salzsäure war eine der ersten Bestimmungsproben für jenen Stickstoffbruchtheil, welcher noch nicht im Organismus in das Endproduct des Eiweisszerfalls, d. i. Harnstoff, übergeführt wurde. Durch die Arbeiten von Dąbrowski und Browinski wurde festgestellt, dass ein grosser Procentsatz des nach der oben erwähnten Methode bestimmten Amino-N aus dem Zerfall der Proteïnsäuregruppe herrührt, welch' letztere im menschlichen und Thierharne durch Prof. Bądzynski und seine Schule entdeckt und genau beschrieben wurde. Als jedoch durch Kochen mit Salzsäure ein nur geringer Procentsatz (40 pCt.) aus diesen Verbindungen in Form von Aminosäuren freigemacht werden konnte, da schon durch die Einwirkung des Fluorwasserstoffes eine grössere Menge derselben gewonnen werden konnte — kamen wir zur Ueberzeugung, dass die Bestimmung des Aminostickstoffs der sogen. Polypeptide bedeutend weniger zur Orientirung über die Zersetzungsfähigkeit des Organismus in Bezug auf die Aminogruppen, also über die sogen. Desamidation beitragen wird, als die Bestimmung der Oxyproteïnsäuren mit ihrer Stickstoff- und Schwefelmenge. Wir nahmen daher in zwei Fällen Bestimmungen dieser Säuren in einzelnen Perioden vor.

Als Bestimmungsmethoden wurden folgende angewendet: Den Stickstoff bestimmten wir nach Kjeldahl, Mineralschwefel wurde mit Chlorbarium gefällt, neutraler nach Modrakowski bestimmt, die Harnsäure nach Folin-Shaffer, Chlor nach Vollhard, die Phosphorsäure wurde mit Uranacetat titrirt, beim Anwenden des Ferrocyankaliums als Indicator. Die Urochrombestimmungen wurden nach Browinski und Dąbrowski, jene der Proteïnsäuren nach Gawinski durchgeführt. Die gesammte Harnmenge von 24 Stunden wurde gesammelt und die Bestimmungen sofort ausgeführt.

Es folgen nun kurze Auszüge aus den Krankengeschichten unserer Patienten, an welchen die Versuche angestellt wurden, wobei wir nur jene die Richtung unserer Untersuchungen betreffende Einzelheiten vorführen.

I. Journ.-Nr. 105. Bett 8. Jahr 1912/13. Angen. 16. 11. 1912. J. H., Krankenpflegerin, 45 J. alt, verheirathet, 13 Geburten. Seit 4 Jahren klagt sie über Schmerzen, die in beiden Knien auftreten. Seit 3 Monaten sind letztere intensiver geworden, sind fast continuirlich, nach jeder Bewegung stärker auftretend, mit Oedem der Gelenkgegenden; Patientin ist fast ganz ans Bett gefesselt. In den letzten Monaten traten ähnliche Schmerzen auch in beiden oberen Extremitäten auf. Seit vielen Jahren Obstipation.



Status praesens: Mittelgrosse, etwas unterernährte Frau mit wenig elastischer Haut. Die linke Lungenspitze steht niedriger, Percussionsschall daselbst gedämpft und mit unterbrochenem und hörbarem Exspirium. Normales Herz. Keine Milz- und Lebervergrösserung. In den Schultergelenken ein Crepitiren bei Bewegungen wahrnehmbar; Betastung schmerzlos; Bewegungsfähigkeit normal. Dagegen ist im rechten Ellenbogengelenk, in den rechten Carpalgelenken eine Schmerzempfindlichkeit und Herabsetzung der Beweglichkeit festzustellen, nämlich bei Streckungen in diesem Gelenke. Im linken Carpalgelenk ist die Beweglichkeit beinahe vollständig aufgehoben und die Hand in leicht zum Vorderarme gebeugter Stellung versteift. Die Hüftgelenke weisen keine Veränderungen auf. Die Gegenden der Knie- und Sprunggelenke erscheinen beträchtlich verdickt, die seitlichen Vertiefungen ausgeglichen, druckempfindlich, wärmer als die Umgebung, die Bewegung bedeutend beeinträchtigt, besonders bei Beugung der Extremitäten. — Die Blutuntersuchung ergiebt normale Verhältnisse; weder Eiweiss noch Zucker im Harne nachweisbar.

Diagnose: Arthritis urica; Induratio apicis sinistri.

Decursus: Vom 18. 11. ist Patientin auf purinfreier Kost nach dem vorhererwähnten Schema.

Am 21. 11. begann man die täglichen Bestimmungen des Stickstoffs, Chlors, Phosphors, des Mineral- und Neutralschwefels, der Harnsäure und Urochroms, welche in der Tafel VIII zusammengestellt sind.

Am 23. 11. bekam Pat. 3 g Atophan.

Am 27. 11. 10 g Natrium nucleinicum.

Am 1. 12. Vollständige Appetitlosigkeit und grosse Abgeschlagenheit.

2. 12. Das Körpergewicht beträgt 48 kg.

Vom 3. bis 22. 12. zweistündige Sitzungen in der Radiumkammer, zwischen 8 bis 10 Uhr Vormittags (ausgesetzt am 9. und 7. 12.). Die Sättigung der Luft in der Radiumkammer mit Emanation beträgt 10 M.-E. per Liter.

Am 10. 12. 3 g Atophan.

Am 14. 12. 10 g Natrium nucleinicum.

An den ersten fünf Radiumtagen klagte Pat. über zunehmende stechende Schmerzen in den Kniegelenken.

22. 12. Subjectives Befinden gebessert; geringere Schmerzen; Pat. beginnt mehr und leichter herumzugehen. Objectiv lässt sich ein Zurückgehen der Oedeme in den Kniegelenkgegenden nachweisen, letztere machen einen mehr normalen Eindruck; auch die Herabsetzung der Beweglichkeit in den Gelenken nimmt etwas ab. Im rechten Carpalgelenke ist die Beweglichkeit gebessert. Kein Crepitiren mehr im linken Schultergelenke. Bei Bewegungen der oberen Extremitäten die Schmerzhaftigkeit vermindert.

30. 12. Das Körpergewicht 51,50 kg.

Vom 17. 1. sind tägliche Stickstoff-, Harnsäure-, Mineral- und Neutralschwefel-Bestimmungen ausgeführt worden, in der Tafel V zusammengestellt. Es wurden auch die Oxyproteinsäuren bestimmt (Tafel XI).

20. 1. Das Körpergewicht beträgt 51,20 kg.

Vom 23. bis 26. 1. täglich zweistündiger Aufenthalt im Emanatorium zwischen 8—10 Uhr Vormittags bei einem Gehalte an Emanation von 10 M. E. im Liter Luft; dabei gleichzeitig tägliche subcutane Injectionen des Radiogens mit einem Gehalte von 1000 M.-E.

26. 1. bekam die Pat. während der Radiumsitzung noch 200 ccm Wasser mit 2000 M.-E.

3. 2. Körpergewicht 52,40 kg.

23. 2. Pat. verlässt die Klinik mit gebessertem Allgemeinzustand, sowohl in Bezug auf das Aussehen, wie auch die Ernährung. Objectiv kein grösserer Unterschied zum Befunde vom 22. 12.



II. Journ. No. 273. Bett 9. 10. 3. 1912/13. E. H., Lehrerin, 34 J. alt. Seit 3 Jahren verheiratet; keine Geburten durchgemacht; vor 10 Jahren Cystitis. Seit 9 Jahren anfallsweise Gelenkschmerzen an den oberen und unteren Extremitäten. Oefters gesellten sich zu den Anfällen Oedeme und Röthung der Gelenkgegenden. In den letzten Zeiten klagt sie über obenerwähnte bohrende Schmerzen in den Sprunggelenken, und sämmtlichen Gelenken der rechten oberen Extremität, wie auch im linken Arm jedoch von geringerer Intensität. Häufiges Harnlassen; Stuhlentleerung normal mit einer geringen Neigung zur Obstipation.

Status praesens: Mittelgrosse, gut genährte Frau, keine pathologischen Veränderungen im Bereiche der Athmungs- und Circulationsorgane. Weder Leber- noch Milzvergrösserung nachweisbar. Die Schultergelenke frei. Beim Heben der Arme deutliches Crepitiren wahrnehmbar nebst Schmerzempfindlichkeit. Die Carpalgelenke weisen nebst Schmerzhaftigkeit Beschränkung der Beugung und Streckung auf. Interphalangealgelenke sind nahezu vollständig in etwas gebeugter Stellung versteift. In der Gegend des Daumengrundgelenkes kleine subcutane Knötchen fühlbar (Tophi). Die Gelenke der unteren Extremitäten zeigen keine grösseren Veränderungen, ausser einer Schmerzhaftigkeit bei der Zehenbewegung in dem Metatarsalgelenke. Weder Eiweiss noch Zucker im Harne. Blutbefund normal.

Diagnose: Arthritis urica.

Decursus: 10. 3. Körpergewicht 62,50 kg.

11. 3. Pat. wurde auf purinfreie Kost gesetzt, nach dem vorher erwähnten Schema.

17. 3. Körpergewicht 63 kg.

Vom 14. 3. wurden täglich Bestimmungen des Stickstoffs, der Harnsäure, des mineralen und neutralen Schwefels angestellt (Tafel VI).

Vom 18. bis 22. 3. tägliche zweistündige Sitzungen in der Radiumkammer von 8—10 Uhr vormittags bei einem Emanationsgehalte der Luft von 10 M.-E. im Liter. Gleichzeitig bekommt Pat. 2000 M.-E. in 200 ccm Wasser.

24. 3. Körpergewicht 63 kg. Nach der zweiten und dritten Sitzung in der Radiumkammer traten intensive Schmerzen auf.

27. 3. Pat. giebt an, dass sie bei Bewegungen in den Gelenken bedeutend geringere Schmerzen verspürt. Objectiv keine Veränderung nachweisbar.

Am 30. 3. Pat. verlässt die Klinik.

III. Journ. No. 110. Bett 9. 1912/13. J. B., Näherin, 35 J. alt, ledig.

18. 11. Schon vor 18 Jahren machte sie eine ein Jahr lang dauernde Gelenkentzündung durch, welche von Fieber und starken Schwellungen der Gelenke begleitet gewesen sein sollte. Trotz des gebesserten Zustandes klagt Pat. seitdem über bohrende Schmerzen in verschiedenen Gelenken. Obwohl sie jährlich eine Badekur gebraucht, verschlimmerte sich im letzten Jahre ihr Zustand bedeutend. Sie klagt über starke Schmerzen in der rechten Schulter und leidet wegen der herabgesetzten Beweglichkeit in diesem Gelenke, besonders beim Heben der Extremität.

Status praesens. Mittelgrosse, gut genährte Frau. Keine pathologische Veränderungen im Bereiche der Brust- und Bauchorgane. Die Gegend des rechten Schultergelenkes erscheint leicht geschwollen, bei Betastung schmerzhaft. — Bei den Bewegungen in diesem Gelenke ist Crepitiren wahrnehmbar, wobei Pat. Schmerz äussert. Das Heben des Armes stark beeinträchtigt. — Das rechte Ellenbogengelenk ebenfalls leicht geschwollen; Bewegungen und Betastungen verursachen Schmerzen; eine Herabsetzung der Beweglichkeit daselbst. — Links das Schulter- und Ellenbogengelenk vom normalen Aussehen und Palpationsbefund; die Bewegungen frei in allen Richtungen, aber schmerzhaft. Die Carpal- und Fingergelenke beider Hände erscheinen deutlich verdickt, verungestaltet und in ihrer Beweglichkeit ziemlich hochgradig beeinträchtigt. Subcutan palpirt man an den Fingern einzelne Tophi. Die



Kniegelenke leicht geschwollen, etwas schmerzhaft, mit deutlichem Crepitiren. Einschränkung der Bewegungen in den Sprunggelenken.

Weder Eiweiss noch Zucker im Harne nachweisbar. Blutbefund normal.

Diagnose: Arthritis urica.

Decursus: 18. 11. Pat. wurde auf purinfreie Kost nach dem vorher erwähnten Schema gesetzt.

19. 11. Tuberculinprobe nach Pirquet negativ.

Vom 21. 11. tägliche Bestimmungen der Stickstoffs, Chlors, Phosphors, der Harnsäure, des mineralen und neutralen Schwefels und Urochroms (Tafel VII).

22. 11. Starke Schmerzen im rechten Kniegelenke.

25. 11. Körpergewicht 60,70 kg.

26. 11. Starke Schmerzen im rechten Schulter- und Ellenbogengelenk.

Vom 29. 11. bis 21. 12. tägliche zweistündige Sitzungen in der Radiumkammer von 8—10 Uhr vormittags bei einem Emanationsgehalte der Luft von 10 M.-E. per Liter (am 2. 12., 9. 12., 16. 12. Pause).

2. 12. Körpergewicht 61,50 kg.

5. 12. Während der Sitzung trat intensiver Schmerz im rechten Carpalgelenke auf.

16. 12. Körpergewicht 62,70 kg.

22. 12. Pat. verlässt die Klinik. Subjectives Wohlbefinden. Schmerzen geringer und seltener. Objectiv keine Aenderung des Zustandes zu constatiren.

IV. Journ. No. 175. Bett 5. 1912/13. M. D., Beamter, 30 J. alt.

8. 1. Vor sieben Jahren traten nach einigen auf feuchter Erde durchschlafenen Nächten Schwellungen der Ellenbogen- und Kniegelenke auf, gingen jedoch rasch zurück. Vor einem Jahre traten diese Schwellungen vorübergehend immer öfter anfallsweise auf. Im Anfalle waren die Bewegungen äusserst schmerzhaft und auf der Haut über den Gelenken erscheint zugleich eine diffuse prominente Röthung. Vor sechs Jahren wurde Pat. wegen einer nicht näher bestimmten Halsgeschwulst operirt.

Status praesens: Mittelgrosser, stark unterernährter Mann. Fettpolster gering entwickelt. Am Halse einige tiefe eingezogene Narben. Lymphdrüsen links am Halse bohnengross, hart. Perkussionsschall über der rechten Lungenspitze etwas verkürzt. Daselbst vesiculäres Inspirium mit hörbarem Exspirium. Am Circulationsapparate keine pathologischen Veränderungen. Die Lymphdrüsen in der Axilla und Ellenbogenbeuge leicht vergrössert. Kein Eiweiss und kein Zucker im Harne. Blutbefund morphologisch normal. Wassermann im Blute stark positiv. Die Tuberculinreaction nach Pirquet positiv mit Fieberreaction 37,3° C. Das Körpergewicht 56,60 kg.

Diagnose: Diathesis urica in individuo cum induratione apicis dextri et lymphadenitide colli tuberculosa chronica.

Decursus: 10. 1. Pat. wurde auf purinfreie Kost nach dem oben erwähnten Schema gesetzt.

Vom 16. 1. wurden täglich Stickstoff-, Harnsäure-, Mineral- und Neutralschwefel-Bestimmungen angestellt (Tafel IX) und Bestimmungen der Oxyproteinsäuren in der Tafel XI zusammengefasst.

16. 1. Körpergewicht 57,50 kg.

21. 1. Darreichung von 3 g Atophan.

24. 1. 15 g Natrium nucleinicum.

27. 1. Körpergewicht 59,50 kg.

Vom 28. 1. bis 16. 2. tägliche zweistündige Sitzungen in der Radiumkammer zwischen 8 bis 10 Uhr Vorm. bei einem Emanationsgehalt der Luft von 10 M.-E. per Liter.

4. 2. 3 g Atophan.

8. 2. 15 g Natrium nucleinicum; Körpergewicht 60 kg.

19. 2. Körpergewicht 59,80 kg. Seit dem Beginn der Beobachtung auf der Klinik konnte man beim Pat. bis zum 24. 1. ein nahezu tagtägliches Auftreten von vorüber-



gehenden, schmerzhaften Schwellungen im Bereiche der Fingergelenke mit diffusen Hautröthungen oder umgrenzten Urticaria-Quaddeln beobachten. Vom 24. 1. ab traten weder Schmerzen noch eine Urticaria mehr auf.

21. 2. Pat. verlässt die Klinik. Zwei Wochen später kommt Pat. wiederum auf die Klinik, nachdem von Neuem anfallsweise Schwellungen mit Urticaria-Quaddeln aufgetreten sind.

V. Journal No. 269. Bett 17. J. 1912/13. H. G., Kaufmann, 49 J. alt.

9. 3. Seit 6 Jahren in vielen Gelenken gleichzeitig anfallsweise auftretende intensive Schmerzen. Zuerst verspürte Pat. Schmerzen im linken Schultergelenk und in beiden Carpalgelenken. Es sollten auch während der Anfälle Schwellungen auftreten. Vor vier Jahren und wiederum vor einem Jahre bekam er Schmerzen in den Hüft- und Kniegelenken. Letzten Winter wurde er besonders von Schmerzen in der Gegend des rechten Handgelenks und beider Kniegelenke gequält.

Status praesens: Mittelgrosser, unterernährter Mann. In den Respirationsorganen mit Ausnahme einer geringen Dämpfung über der rechten Spitze keine pathologischen Veränderungen. Ebenso wenig im Bereiche der Circulationsorgane. Weder Milz- noch Lebertumor. Die rechte Kniegelenkgegend geschwollen, die seitlichen Vertiefungen ausgeglichen; die Bursae mucosae mit Flüssigkeit gefüllt; die Patella ballotirt; Crepitiren wahrnehmbar; das Betasten des Kniegelenks schmerzhaft. Aehnliche Veränderungen jedoch niedrigeren Grades finden wir im Bereiche beider Sprunggelenke. In den kleinen Fingergelenken eine Beeinträchtigung der Beweglichkeit; die Gelenkgegenden erscheinen verdickt und verunstaltet; Contractur der Finger. Weder Eiweiss noch Zucker im Harn.

Diagnose: Arthritis chronica deformans.

Decursus: Vom 6. 3. ist Pat. auf purinfreie Kost nach dem vorher erwähnten Schema gesetzt worden.

Körpergewicht 48,30 kg.

Vom 10. 3. tägliche Stickstoff-, Harnsäure-, Neutral- und Mineralschwefel-Bestimmungen (Tafel X).

12. 3. Pat. klagt über Schmerzen im linken Knie.

14. 3. 3 g Atophan. Körpergewicht 50 kg.

17. 3. 15 g Natrium nucleinicum.

22. 3. Körpergewicht 51 kg.

Vom 20. 3. bis 3. 4. mit einer 4tägigen Unterbrechung zwischen 22. bis 27. 3. tägliche Sitzungen in der Radiumkammer zwischen 8 bis 10 Uhr Vorm. bei einem Emanationsgehalt der Luft von 10 M.-E. per Liter und gleichzeitiger Verabreichung von 3000 M.-E. in 200 ccm Trinkwasser.

27. 3. Pat. klagt nach der Sitzung über Schmerzen im linken Knie.

28. 3. 3 g Atophan.

30. 3. Körpergewicht 51,70 kg.

1. 4. 15 g Natrium nucleinicum.

5. 4. Körpergewicht 51,80 kg.

11. 4. Pat. verlässt die Klinik.

Subjective Besserung des Zustandes; keine Gelenkschmerzen. Objectiv lässt sich ein Schwinden des Oedems im Bereiche der linken Kniegelenksgegend feststellen. Geringere Schmerzen im rechten Knie beim Gehen; die Beweglichkeit der Finger gebessert.

Nach dieser kurzen Besprechung einzelner Krankengeschichten der betreffenden Patienten wollen wir nun eine jede Tafel der chronologischen Reihe nach durchsehen, um das Wesentliche herauszugreifen.

Obwohl die Patientin des ersten Versuchs (Tafel V) gar kein radioactives Wasser bekommen hat und die Radiumemanation ihr nur durch



Aufenthalt in der Radiumkammer und durch Radiogeninjectionen einverleibt wurde, beobachten wir zur Zeit der Radiumtherapie eine beträchtliche Vermehrung der täglichen Harnmenge von der Durchschnittszahl in der ersten Periode 955 ccm auf jene 1355 ccm in der Radiumperiode; das macht ein Plus von 400 ccm aus. In derselben Radiumperiode verabreichten wir 200 ccm radioactiven Wassers versuchsweise am vierten Tage, um die Emanationsdose und tägliche Wassermenge zu steigern, und erhielten eine noch grössere Vermehrung der Harnmenge, nämlich um 700 ccm im Vergleich mit jener des vorhergehenden Tages. In der Nachperiode sinkt die tägliche Harnmenge zu einem Durchschnitt von 1023 ccm.

Während das spec. Gewicht in der Vor- und Nachperiode zwischen 1014—1022 schwankt, sinkt dasselbe in der Radiumphase auf 1008—1012. Die Stickstoffausscheidung zeigt während der ersten drei Tage der Radiumverabreichung eine ziemlich beträchtliche Herabsetzung und ähnlich verhält sich auch die Ausscheidung des mineralen Schwefels. Am vierten Tage erhielten wir nach einer grösseren Dose eine ziemlich beträchtliche Zunahme in der Ausscheidung des Stickstoffs und des mineralen Schwefels. Diese Zunahme erreicht die Höhe jener in der ersten Phase beobachteten Zahlen und erhält sich auf derselben Höhe während der Beobachtung der dritten Phase. Die Harnsäuremenge, welche zwischen 0,3—0,4 g in der ersten Periode schwankt, bleibt auf derselben Höhe auch während der zweiten Phase, wobei sie nur etwa 0,5 g am vierten Tage erreicht. In der Nachperiode der Radiumtherapie steigen diese Zahlen bis nahe zu 0,5 g im Durchschnitt. Der neutrale Schwefel weist in der ersten Phase Ausscheidungsstörungen am zweiten Tage des Versuches auf, für welche wir nichts Aeusserliches als Ursache ausfindig machen können, parallel jedoch dazu beobachten wir eine deutliche Vermehrung der Stickstoff- und mineralen Schwefelmenge. Eine ähnliche Störung tritt auch am vierten Radiumtage auf, wobei hier die Störung sowohl die Vermehrung des neutralen Schwefels wie auch der Harnsäure betrifft. Auch in der dritten Phase beobachten wir parallel dem vermehrten Stickstoff und mineralen Schwefel ein Wachsen der Zahlen des neutralen Schwefels und der Harnsäure.

In der zweiten Tabelle, wo die Patientin in der Radiumphase auch 200 cbm radioactiven Wassers bekam, nehmen die Durchschnittszahlen der täglichen Harnmenge folgenden Verlauf: für die erste Phase 755 ccm, für die zweite 960 ccm, für die dritte 827 ccm, wobei die Beeinflussung des spec. Gewichtes ebenfalls deutlich erscheint in den Zahlen: für die erste Phase über 1030, für die zweite Phase fast stets unter 1026. Es muss jedoch erwähnt werden, dass die harntreibende Wirkung in diesem Falle weniger deutlich hervortritt als in dem vorigen. Die Stickstoffmengen, welche sich bei diesen Kranken stets auf einer ziemlich beträchtlichen Höhe, nämlich über 10 g erhalten, zeigen am letzten Tage der ersten Phase und am ersten Radiumtage eine bedeutende Zunahme. Abgesehen davon werden keine grösseren Schwankungen beobachtet. Parallel dieser Zunahme tritt eine deutliche Vermehrung des ausgeschiedenen Mineralschwefels und der Harnsäure ein, während aber der

Neutralschwefel keine Steigerung erfährt und sogar unterhalb des normalen für diese Patientin sinkt. Es ist hier zu bemerken, dass die Patientin nach der zweiten und dritten Sitzung über Schmerzen klagte. Wir heben dagegen hervor das Anwachsen des neutralen Schwefels unabhängig von der vermehrten Stickstoffausscheidung, wie sie am letzten, fünften Tage ihres Aufenthaltes im Emanatorium auftritt und an den drei folgenden Tagen der zweiten Phase bestehen bleibt. Ganz parallel geht nur am ersten Tage der dritten Phase die Vermehrung des ausgeschiedenen Mineralschwefels.

Die Versuche der dritten Tabelle wurden so angestellt, dass wir die Beeinflussung des Organismus durch das Radium möglichst ohne jede andere Einwirkung von aussen durch längere Zeit hindurch beobachten können. Dieser Versuch erlaubt uns nach einem 8 tägigen Vorstadium durch 23 Tage hindurch die Patientin zu beobachten, wobei sie nur täglich 2 Stunden in der Radiumkammer verweilte und sich in einem Zustande befand, in welchem die Assimilation den Zerfall übertraf, wie die Zunahme von 2 kg am Körpergewicht während der Beobachtung beweist. Die harntreibende Wirkung des Radiums ist auch in diesem Versuche undeutlich ausgedrückt. In der ersten Phase betrug die Durchschnittszahl der Harnmenge 1055 ccm, in der zweiten 1144 ccm. Theilen wir dagegen die zweite Periode in 3 Abschnitte von je 8 Tagen ein, so erscheint eine deutliche Vermehrung der täglichen Harnmenge in den mittleren 8 Tagen zur Durchschnittszahl 1315 ccm. Der Stickstoff-Stoffwechsel und jener des mineralen Schwefels unterliegt während der ganzen Versuchszeit von Tag zu Tag bedeutenden Schwankungen, die aber vollständig parallel verlaufen. Nur zu Ende des Vorstadiums und am ersten Radiumtage bemerken wir eine geringe Vermehrung des ausgeschiedenen Stickstoffes, wobei dieselbe auf den vormenstrualen Zeitabschnitt fällt. Die Harnsäureausscheidung erhält sich während der ganzen Versuchszeit auf demselben Niveau unter 0,3 g, nur am vierten Tage der Radiumtherapie tritt eine unbeträchtliche Steigerung ein. Die Ausscheidung des neutralen Schwefels erfährt während der Versuche drei Erhöhungen, nämlich am letzten Tage des Vorstadiums und am ersten Radiumtage — parallel mit dem oben erwähnten vermehrt ausgeschiedenen Stickstoff —, weiter am vierten und fünften Radiumtage, unabhängig von der Stickstoff- und Mineralschwefelvermehrung, und endlich am 19. Radiumtage bei gleichzeitig unerklärt hohem Mineralschwefelwerthe. In der Chlorausscheidung ist eine Vermehrung in der Radiumperiode zu verzeichnen. Bei fehlender Chlorbilanz wollen wir nichts weiteres daraus schliessen. Die Phosphorsäureausscheidung wies während der Radiumphase keine Veränderungen auf.

Auch in der vierten Tabelle lässt sich der Einfluss der Radiumtherapie auf die Harnmenge im Sinne der Vermehrung feststellen. Während in den 5 Tagen der ersten Phase, wo durch keine therapeutischen Eingriffe die Harnmenge beeinflusst war, dieselbe 981 ccm betrug, und ebenso in den 5 Tagen der dritten Periode 930 ccm, steigen die Zahlen in den ersten 6 Radiumtagen zu 1451 ccm und in den letzten sechs zu 1331 ccm Durchschnitt. Das Verhalten der Chlorausscheidung zeigt in der ersten



Phase niedrige Werthe und in der Radiumphase höhere, was vielleicht auf die gegen das Ende der ersten Phase beobachtete Appetitherabsetzung zurückzuführen ist. Die Phosphorausscheidung zeigt keine Veränderung. Aehnlich den anderen Fällen zeigt auch dieser in Bezug auf die Stickstoffausscheidung öfters von Tag zu Tag Schwankungen bis zu einigen Gramm. In diesem vierten Falle treten letztere während der Radiumperiode öfters ein. Die Mineralschwefelwerthe gehen mit denen des Stickstoffs einher, jedoch sind die Schwankungen viel geringer. Die Harnsäure verharrt bei unserer Patientin auf ganz niedriger Stufe, nämlich zwischen 0,1—0,3 täglich. Ebenso gering sind die Werthe des neutralen Schwefels. Nur am dritten Radiumtage beobachten wir das Ansteigen des Neutralschwefels zum doppelten Werth, wobei gleichzeitig die Stickstoff- und Mineralschwefelwerthe eine beträchtliche Zunahme erfahren. Ebenso auffällig ist in der dritten Phase der Befund von gleichzeitiger Stickstoff-, Harnsäure- und Mineralschwefelvermehrung, was im Zusammenhange mit dem Aufgeben der Diät und Fleischverabreichung steht. — Nach der Atophandarreichung trat bei der Patientin in der ersten Phase eine Vermehrung des Mineralschwefels um 0,06 g mehr von den Durchschnittszahlen der vorigen Tage, ohne Harnsäurevermehrung (—0,142 g), ein. Die Darreichung von 10 g Natrium nucleinicum rief durch 3 Tage eine Zunahme des Neutralschwefels um 0,23 g über die Durchschnittszahlen, wobei die Harnsäure unverändert blieb. Die gleichen Versuche in der Radiumperiode angestellt ergaben für das Atophan eine Zunahme des Neutralschwefels um 0,41 g, und der Harnsäure um 0,3 g. Ebenso für das Natrium nucleinicum ergab sich eine Vermehrung des Neutralschwefels um 0,12 g und ein gleichzeitiges Anwachsen der Harnsäure um 0,27 g. Die Durchschnittszahlen für die Harnsäure sind zu hoch, da ein Tag, an welchem ohne Grund die Harnsäuremenge um 0,5 g zugenommen hat, bei der Berechnung der Durchschnittszahlen einbezogen wurde. Schliesslich soll bemerkt werden, dass, während in der Vorradiumperiode bei der Verabreichung unserer Oxydationsmittel keine Störungen in der Mineralschwefel- und Stickstoffausscheidung auftreten, in der Radiumphase die Stickstoff- und Mineralschwefelwerthe bei den gleichen Oxydationsmitteln zunehmen. Es soll noch zuletzt die Gewichtszunahme von 3 kg erwähnt werden, welche die Patientin in der Radiumphase aufwies.

In dem fünften Falle wird die Harnmenge durch die Radiumtherapie nicht beeinflusst; während nämlich die Durchschnittszahlen für 5 Tage der ersten Phase 1256 ccm, für die dritte Phase 885 ccm ausmachen, so erhalten wir für die ersten Radiumtage 913 ccm, aus den letzten 1181 ccm. Die Stickstoffausscheidung bei diesem Patienten zeigt geringe Schwankungen, welche nur selten 2 g übersteigen. Stets parallel dazu geht die Mineralschwefelausscheidung. Die Harnsäure zeigt uns deutlich eine Ausscheidungsvermehrung an den 7 ersten Radiumtagen. Die Durchschnittszahl steigt da nämlich von 0,4 g (1. Phase) auf 0,52 g. Dagegen wird die Ausscheidung des neutralen Schwefels hier nur wenig durch das Radium beeinflusst, wobei die Neutralschwefelmengen ziemlich leicht täglichen Schwankungen zwischen 0,1—0,2 g unterliegen. Das



Atophan verursacht in der ersten Phase eine Zunahme der Harnsäure um 0,38 g durch 2 Tage hindurch über die Durchschnittszahlen in den vorigen Tagen, und in der Radiumphase um 0,55 g. Für den Neutralschwefel betrug der Zuwachs in der ersten Phase nach Atophandarreichung 0,22 und für die Radiumtage 0,1 g. — Durch das Natrium nucleinicum steigt die Harnsäure im ersten Stadium um 0,49 g und im zweiten mehr über die Durchschnittszahlen in den vorigen Tagen um 0,75 g für die ersten 3 Tage nach der Darreichung des Mittels berechnet. Dagegen hat der Neutralschwefel in dem ersten Stadium nur um 0,03 g zugenommen und war für das zweite Stadium um 0,06 g vermindert. Trotz dieser fehlenden Zunahme ist eine auch am zweiten Tage nach der Darreichung von Natrium nucleinicum ziemlich beträchtliche Ausscheidung von Stickstoff und Mineralschwefel su bemerken. Patient zeigt während der Beobachtung eine Gewichtszunahme von über 2 kg.

Im sechsten Falle wurden dem Patienten auch 200 ccm sehr starken radioactiven Wassers verabreicht (3000 M.-E.) während seines zweistündigen Aufenthaltes in der Radiumkammer. Die harntreibende Wirkung ergiebt sich aus den Durchschnittszahlen im ersten Stadium 757 ccm, im zweiten 1005 ccm und im dritten 1344 ccm, wobei der letzte hohe Werth uns unerklärt erscheint. Es ist nicht sicher, ob dies als Nachwirkung des Radiums anzusehen ist, oder ob Patient in dem zweiten Stadium, an das vermehrte Wassertrinken gewöhnt, auch späterhin dieser Gewohnheit oblag. Die Stickstoffausscheidung — ziemlich gering an den ersten 4 Versuchstagen — steigt dann und verharrt dann auf einer beträchtlichen Höhe, jedoch mit ziemlich grossen täglichen Schwankungen. Dieser gesteigerte Zerfall geht mit einer Vermehrung des mineralen Schwefels einher, obwohl die Schwankungen des letzteren weniger ausgesprochen sind. Patient war im Stadium einer starken Assimilation und nahm während der Beobachtung 4 kg an Körpergewicht zu. Die Durchschnittszahl der Harnsäure zu Beginn der Beobachtung beträgt 0,22 g, jene des neutralen Schwefels 0,1 g täglich. Die Atophandarreichung ergiebt im ersten Stadium eine Zunahme der Harnsäure um 0,4 g über die Durchschnittszahlen der vorigen Tage, und um 0,6 g in den Radiumtagen. Die Menge des Mineralschwefels stieg um 0,34 g im ersten Stadium und um 0,32 g im zweiten. Die Darreichung von Natrium nucleinicum provocirt eine Vermehrung der Harnsäure durch 3 Tage des ersten Stadiums um 0,59 g über die Durchschnittszahlen in den vorhergehenden Tagen, und durch 3 Tage des zweiten Stadiums um 0,86 g. An diesen Tagen wurden 0,43 bezw. 0,46 g Neutralschwefel ausgeschieden, wobei noch zu beachten ist, dass am vierten Tage nach der Darreichung des Natrium nucleinicum eine beträchtliche Zunahme des Neutralschwefels beobachtet wird, möglicherweise mit dieser Darreichung zusammenhängend. Ueberhaupt macht die genaue Beobachtung der letzten 3 Fälle den Eindruck, dass die durch das Natrium nucleinicum verursachte Stoffwechselstörung im ersten Stadium also während der Radiumtage überwunden wird, wobei besonders die gestörte Harnsäureausscheidung einige Tage andauert.

Zu den zwei Fällen übergehend, in welchen Urochrombestimmungen ausgeführt wurden (Tafel VII und VIII), wollen wir bemerken, dass die Be-



stimmungen in der Hälfte des frischen Tagesharns angestellt wurden. In den Versuchen der Tafel VII ist zu unterstreichen, dass die Neutralschwefelstörung am 4. und 5. Radiumtage mit der Urochromvermehrung einhergeht. Im Allgemeinen schwanken jedoch die Urochromzahlen verhältnissmässig mehr und die Bestimmungen ergeben oft mitunter doppelt so grosse Mengen, als dies aus der Zusammenstellung der Schwefel- und Urochromzahlen des vorherigen Tages zu erwarten wäre. Interessanter sind die Bestimmungen der Tafel VIII, wo die Patientin Atophan und Natrium nucleinicum bekam. Den ganz geringen Störungen entsprechend, welche wir nach der Darreichung dieser Mittel im ersten Stadium finden, ist auch keine Urochromvermehrung in demselben zu beobachten, dagegen tritt dieselbe im hohen Grade am 3. und 4. Radiumtage ein, entsprechend der gleichzeitigen Zunahme des neutralen Schwefels und Stickstoffs. Ebenso nimmt die Urochrommenge in den Radiumtagen zu, sowohl nach der Darreichung von Atophan wie auch Natrium nucleinicum, wobei diese Zunahme Hand in Hand mit den Oxydationsstörungen, von welchen oben schon die Rede war, einhergeht.

Es erübrigt uns noch die Besprechung zweier Fälle mit Bestimmungen der Oxyproteïnsäuren (Tafel XI). Auch hier sammelten wir die Hälfte des Tagesharns, und in den von 4—5 Tagen desselben Stadiums vereinigten Harnmengen stellten wir die Bestimmungen an. In dieser Weise erhielten wir Zahlen, die uns zur Controle vieler vorherigen Bestimmungen dienten. In dem so gesammelten Harne bestimmten wir ausser der Oxyproteïnsäure noch den Mineral- und Neutralschwefel, und die erhaltenen Zahlen stimmen genau überein. Im Versuche der Tabelle VII ist eine beträchtliche Zunahme der Diurese zu bemerken, weiter eine Herabsetzung des Mineralschwefels, gleichzeitig mit verminderter Stickstoffausscheidung, wie wir es schon im ersten Falle gesehen haben; auch eine ziemliche Verminderung des neutralen Schwefels in der Radiumphase ist zu verzeichnen. Die Bestimmungen der Oxyproteïnsäuren ergeben ebenfalls eine Herabsetzung ihres Stickstoffgehaltes in den Radiumtagen und eine viel bedeutendere in dem 3. Stadium; der Schwefel der Oxyproteïnsäuren ist in beiden Stadien nur wenig vermindert, wobei zu bemerken wäre, dass die Stickstoffreste des letzten Stadiums so bedeutend von der Norm abweichen, und das Verhältniss des Stickstoffs zum Schwefel so sehr zu Gunsten des letzteren sich ändert, dass Zweifel entstehen müssen in Bezug auf die Richtigkeit der Bestimmung.

Die ganz analogen Versuche der Tabelle VIII geben scheinbar ganz verschiedene Resultate. In den Radiumtagen ist die tägliche Harnmenge herabgesetzt, die Mineralschwefelwerte sind in allen Stadien nahezu gleich hoch, jene des neutralen Schwefels sind in der Radiumperiode etwas höher, in dem Nachstadium bedeutend niedriger. Die Bestimmung der Oxyproteïnsäure ergiebt eine sehr beträchtliche sowohl Schwefel- wie Stickstoffvermehrung in den Radiumtagen.

Der scheinbare Gegensatz dieser zwei Versuche, und zwar im ersten die Herabsetzung, im zweiten die Vermehrung des Stickstoffs und Schwefels in den Proteïnsäuren, lässt sich jedoch gewissermaassen bei

näherer Ueberlegung erklären. Es sei nämlich bemerkt, dass die Patientin des ersten Versuches: 1. sich zur Zeit der Radiumtherapie im Zustande einer verminderten Ausscheidung der Eiweisszerfallsproducte befand, was selbstverständlich nicht ohne Einfluss auf den Neutralschwefel und die Oxyproteïnsäuren bleiben konnte; 2. die ausgeschiedene Wassermenge war in diesem Stadium beträchtlich grösser, und wir können bei einer vergleichenden Durchsicht unserer Tafeln bemerken, dass bei vermehrter Harnmenge die Oxydationsprocesse mit grösserer Energie stattzufinden scheinen.

Wir wollen jetzt zur Zusammenfassung unserer Versuche und den sich daraus ergebenden Schlüssen übergehen. Vor allem gelangen wir zur Ueberzeugung, dass die Radiumtherapie die sich in der Körpergewichtszunahme ausdrückende Endbilanz des Stoffwechsels garnicht beeinträchtigt. Unsere Patienten nahmen beträchtlich während der Therapie zu. Ebenso vermissen wir in unseren Versuchen einen Einfluss auf die Steigerung des Eiweisszerfalls im Organismus, da während unserer längeren Beobachtung die Durchschnittszahlen des Stickstoffs auf gleicher Höhe verbleiben, vielleicht mit Ausnahme von 4 Tagen des Vorstadiums im Versuch IV. — In 5 Fällen, auf die Gesammtzahl 6, beobachten wir bei unseren Patienten eine vermehrte Diurese. Diese Vermehrung des Tagesharns ist in 4 Fällen eine andauernde und nur in einem betrifft sie die Mittelwoche der Radiumanwendung. Wir beschränkten unsere Patienten nicht in der Flüssigkeitsaufnahme; daher zwar die mangelnde Wasserbilanz, aber die Feststellung eines unerklärten Punktes, dass nämlich unabhängig von den Aussenbedingungen, welche gleich blieben, die ausgeschiedene Wassermenge in der Radiumphase zunimmt, somit also auch die Patienten unbewusst mehr Flüssigkeit eingenommen haben. — In allen 6 Fällen können wir am 3. und 4. Radiumtage Störungen bei 4 Patienten in Form von Steigerung aller vier bestimmten Substanzen, d. h. die Ausscheidungszunahme von Stickstoff, Harnsäure, Mineral- und Neutralschwefel feststellen; in den anderen 2 Fällen betrifft der gleichgerichtete Einfluss nur die Harnsäure und den neutralen Schwefel.

Die oben besprochenen Störungen sind nicht von gleicher Intensität, immerhin doch deutlich ausgesprochen in allen Fällen.

Ausser diesen in den ersten Radiumtagen auftretenden Störungen vermissen wir deutliche Veränderungen in der Ausscheidung des Neutralschwefels, sofern der Stoffwechsel im experimentellen Versuch (Atophan, Natrium nucleinicum) nicht beeinflusst wird. Die Harnsäureausscheidung geht bei unseren Patienten in 4 Fällen vollständig Hand in Hand mit der Ausscheidung des neutralen Schwefels. Die Harnsäurewerthe sind sehr niedrig und unterliegen geringeren Schwankungen als jene des Neutralschwefels. Nur die Versuche der IX. Tafel weisen zu Beginn der Radiumtherapie ein bedeutendes Anwachsen in der Harnsäureausscheidung auf, während der Neutralschwefel, der Stickstoff und die Oxyproteïnsäuren nur eine geringe Zunahme erfahren. Es muss also hervorgehoben werden das deutliche Zusammenfallen dieser zwei Thatsachen: dass



nämlich in diesem Falle (V) die Diurese keine Zunahme erfahren hat, dagegen die Oxydationsstörungen manifester als bei anderen Patienten hervortraten. Die genaue Ueberlegung unserer Versuche führt uns zum Schlusse, dass die Vermehrung der Diurese in einem gewissen directen Zusammenhange zur Besserung der Oxydationskraft des Organismus steht.

Endlich machen wir aufmerksam auf die Resultate von 6 Versuchen mit der Darreichung von Atophan und Natrium nucleinicum, welche Versuche übereinstimmend beweisen, dass die Ausscheidung besonders der Harnsäure und auch des Neutralschwefels in der Radiumperiode grösser ist als in dem Vorstadium. Es genügt ein flüchtiger Blick auf die den Tafeln beigefügten Curven, um sich von dieser Thatsache zu überzeugen. Dabei ist erwähnenswerth, dass die Ausscheidung der Harnsäure nach der Darreichung von Natrium nucleinicum gewöhnlich länger in der Radiumperiode als im Vorstadium andauert. Von unserem Standpunkt giebt es für diese Beobachtung keine andere Erklärung, als eine Herabsetzung der Oxydationskraft des Organismus zur Zeit der Radiumtherapie. Und diese Thatsache wollen wir als wichtigsten Schluss unserer Arbeit hervorheben: dass somit dem Radium eine Beeinflussung des Organismus im Sinne einer Herabsetzung seiner Oxydationskraft zukommt. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung erscheinen wünschenswerth und die Bestätigung unserer Untersuchungen durch die künftige Forschung wird jeden Zweifel zerstreuen.

Zum Schluss wollen wir unseren besten Dank den Herren Professor Dr. St. Bądzynski und Prof. Dr. A. Gluzinski aussprechen für den guten Rath, für die uns zur Verfügung gestellten Kranken und Laboratorien, und Herrn Dr. W. Serbenski für die uns uneigennützig zur Verfügung gestellte ausgezeichnete Radiumkammer seiner Privatanstalt.



IX.

Aus der physiologischen Abtheilung am Allgemeinen Krankenhause St. Georg in Hamburg.

Weitere Untersuchungen über das Herzschlagvolumen.

I. Mittheilung:

Methodik. — Warme Bäder.

Von

Dr. **A. Bornstein,**

Vorsteher der Abtheilung.

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

I. Kritik.

In neuerer Zeit ist vielfach der Versuch gemacht worden, das Herzschlagvolumen beim Menschen zu messen. Man bediente sich dabei einerseits gasanalytischer, andererseits graphischer Methoden.

Von den gasanalytischen Methoden beruht die eine Gruppe auf dem Fick-Gréhant-Zuntz'schen Princip, nach welchem der Transport des Sauerstoffs und der Kohlensäure gemessen wird. Nach dieser Methode sind die Versuche von A. Löwy und v. Schrötter (1) angestellt worden, die in vieler Beziehung als bahnbrechend angesehen werden müssen, denn sie sind die ersten, die am Menschen mit einer discutablen Methode ausgeführt sind. Eine Modification des Löwy-Schrötter'schen Verfahrens ist die Methode Plesch's (2), die jetzt viel angewandt wird. — Eine zweite Gruppe wird durch die Methode der indifferenten Gase gebildet, die von mir (3—6) zuerst angewandt wurde. Ich verwandte als indifferentes Gas den in den Organen sich in Lösung befindlichen Stickstoff, der bei Athmung von Sauerstoff allmählich in die Lungen ausgeschieden wurde; je grösser das Minutenvolumen des Herzens, um so mehr Stickstoff wurde in die Lungen ausgeschieden. Statt des Stickstoffs verwandten später Makroff, Müller und Zuntz (7), sowie Krogh und Lindhardt (8) das Stickoxydul, das wegen seines grossen Absorptionscoefficienten erheblich grössere Ausschläge giebt als der Stickstoff. Die Methode wird dadurch leider auch sehr viel complicirter, und ich bin daher vorläufig wieder zum Stickstoff zurückgekehrt; gerade die folgenden Untersuchungen werden von Neuem zeigen, dass die Ausschläge nach der Stickstoff-Methode zwar relativ gering sind, dass aber die Werthe unter sich in so ausgezeichneter Weise übereinstimmen, wie es bei den bis jetzt publicirten Stickoxydul-Versuchen auch nicht im Entferntesten der Fall ist.

Graphische Versuche zur Messung des Herzschlagvolumens wurden namentlich von Otfr. Müller und seinen Schülern (9) angestellt. O. Müller glaubte aus einer Art Tachogramm, das er nach der Kries'schen Flammenmethode registrirte, Schlüsse auf das Schlagvolumen ziehen zu können. Sowohl von mir (4) als auch bald darauf von v. Kries (10)

und Christen (11) ist auf die physikalische Unmöglichkeit dieser Methode hingewiesen worden. O. Müller jedoch glaubt neuerdings die Ueberlegenheit seiner Methode durch Thierversuche bestätigt zu haben. Er geht dabei von Befunden aus, die Kraus (12) und ich (3, 4) gleichzeitig mit verschiedenen Gasmethoden erhoben hatten: dass das Schlagvolumen beim normalen Menschen im heissen Bade sinkt, im kalten Bade etwas ansteigt; O. Müller glaubte dagegen mit seiner Methode das Gegentheil gefunden zu haben. Um eine Entscheidung zu treffen, stellte er Thierversuche an (13), bei denen sich im warmen Bade ein Steigen, im kalten ein Sinken des Schlagvolumens ergab — also das Gegentheil dessen, was Fr. Kraus und ich gefunden hatten. O. Müller glaubt dadurch sowohl die von Kraus benutzte Plesch'sche als auch meine Methode ad absurdum geführt zu haben.

Auf den ersten Blick ist eine solche Argumentation ausserordentlich bestechend, und doch möchte ich O. Müller — im Intersse seiner eigenen Methode — davor warnen. Ich erinnere nur an die Differenzen, die zwischen den Digitalisversuchen O. Müller's und seiner Schüler am normalen Menschen und den Versuchen von Gottlieb und Magnus am Thier bestehen. Mit dem gleichen Rechte könnte man also einen eclatanten Beweis der Unrichtigkeit der Müller'schen Methode in diesen Digitalisversuchen erblicken. Ich halte zwar, wie ich a. a. O. ausgeführt habe, die Müller'sche Methode für verfehlt, habe mich aber wohl gehütet, diesen Grund für ihre Unrichtigkeit aufzuführen; denn es scheint mir in diesen Fällen unmöglich, aus dem Verhalten des Thieres das des Menschen zu folgern. Der Beweis dafür liegt in den Angaben der Versuche von O. Müller und Finckh.

Müller und Finckh meinen zwar, dass „unsere Warmblüter in allen anderen Theilen des Gefässsystems auf thermische Reize gleichartig reagiren wie der Mensch"; es wäre daher „mit Bestimmtheit anzunehmen, dass auch die Veränderungen des Herzschlagvolumens bei Thier wie Mensch in diesen Fällen gleich verlaufen". Eine genauere Analyse der von Müller und Finckh abgebildeten Curven zeigt aber, dass schon puncto Pulsfrequenz die von den Autoren untersuchten Thierarten (Hund, Katze) sich wesentlich vom Menschen unterscheiden. Beim Menschen steigt im warmen Bade von 40° die Pulsfrequenz sehr constant, bei den verschiedensten Versuchspersonen von etwa 60 auf 90—100 Schläge, was einer Steigerung von 50—70 pCt. entspricht. Anders in den Thierversuchen Müller's und Finckh's! In den Curven findet sich entweder keine oder nur eine ganz geringe, 10 pCt. nicht überschreitende Pulsbeschleunigung; und die Autoren müssen selbst in einer Anmerkung zugeben, dass in den publicirten Curven „die dem warmen Bade eigene Frequenzerhöhung ebenso wenig nachzählbar ist, wie die für das kalte Bad charakteristische Frequenzerniedrigung". Sie haben allerdings, wie sie angeben, in einzelnen Versuchen auch diese Erscheinung gefunden, doch sind das offenbar Ausnahmen, denn unter den fünf abgebildeten Curven befindet sich keine einzige mit Pulsbeschleunigung. Im Gegensatz dazu ist die Frequenzerhöhung im warmen Bade beim Menschen ein unumstössliches, sich in jedem einzelnen Falle wiederfindendes Phänomen; über die ausnahms-



weise bei Hund und Katze sich findenden Frequenzerhöhungen lässt sich aber nichts sagen, da Müller und Finckh sie nicht abbilden.

Was nun die von mir ausgeführten Versuche im kalten Bade betrifft, so möchte ich sie nicht so ohne Weiteres mit den Thierversuchen Müller's vergleichen, da Müller's Versuche bei 20—25° C, meine eigenen hingegen bei 12° C ausgeführt waren. Diese letzteren, sehr niedrigen Temperaturen setzen offenbar einen sensiblen, dem Schmerze nicht unähnlichen Reiz, was sich besonders aus dem Verhalten von Pulsfrequenz und Blutdruck zu ergeben scheint. Eher vergleichbar sind schon die Versuche im warmen Bade.

Vergleicht man nun die Wirkung des warmen Bades unter Berücksichtigung des verschiedenen Verhaltens von Thier und Mensch puncto Pulsfrequenz, so geräth man in einige Schwierigkeit. Die verschiedene Wirkung auf die Pulsfrequenz muss nämlich auch von Einfluss auf die Vergleichswerthe der vom Herzen geförderten Blutmenge sein. Es frägt sich: nehmen wir als solchen Vergleichswerth das Minuten- oder Schlagvolumen des Herzens? Nehmen wir das Minutenvolumen als Vergleichswerth, d. h. nehmen wir an, dass das Minutenvolumen bei Mensch und Thier sich im warmen Bade gleich verhält, so muss wegen des verschiedenen Verhaltens der Pulsfrequenz das Schlagvolumen beim Menschen kleiner sein als beim Thier; nehmen wir umgekehrt das Schlagvolumen als Vergleichswerth, so muss das Minutenvolumen beim Menschen im warmen Bade relativ grösser sein als beim Thier. — Man sieht, in was für Schwierigkeiten der Interpretation man geräth, auch unter der günstigsten Annahme, dass nur Pulsfrequenz bei Mensch und Thier sich verschieden verhält. Am einfachsten wäre dann noch die Annahme, dass die Minutenvolumina parallel gehen. Nimmt man nämlich eine Parallelität in Bezug auf das Schlagvolumen an, wie O. Müller es macht, so dass das Minutenvolumen bei Mensch und Thier verschieden beeinflusst würden, so würde, falls Parallelität des Gefässtonus bestände, auch der Blutdruck verschieden beeinflusst werden — wofür wir keine Anhaltspunkte haben. Es geht daraus hervor, wie complicirt sich die Verhältnisse gestalten müssten, wenn man mit O. Müller in diesem Falle Schlagvolumen bei Mensch und Thier einfach miteinander vergleicht. Nimmt man an, dass Minutenvolumina parallel gehen, so müsste, wie schon gesagt, das Schlagvolumen beim Menschen im warmen Bade relativ niedriger sein als beim Hund; es scheint dies beim Vergleich meiner Versuche mit den Thierversuchen O. Müller's hervorzugehen — eine Uebereinstimmung, auf die ich natürlich wegen der hypothetischen Natur dieser Betrachtungen keinen besonderen Werth lege. Was ich feststellen wollte, ist lediglich das Folgende:

Die Messung des Herzschlagvolumens im Bade mit einer sicheren Methode am Thier, wie sie Otfr. Müller ausgeführt hat, ist nicht geeignet, als Kriterium mit am Menschen ausgeführten Versuchen zu dienen, da der Kreislauf von Mensch und Thier verschieden auf Bäder reagiert.

Es war mir nun von einigem Interesse, näher zu untersuchen, worauf das verschiedene Verhalten von Mensch und Thier zurückzuführen ist. Die Hunde, die Müller und Finckh benutzten, waren narkotisirt;



die natürlichen Athembewegungen waren durch Eröffnung des Thorax und Einleitung künstlicher Athmung durch eine Tracheotomiecanüle aufgehoben. Sind diese — immerhin nicht ganz normalen — Versuchsbedingungen Schuld, dass Mensch und Thier sich verschieden verhalten? Ich glaube nicht, dass dies der alleinige Grund ist; denn ich habe an einigen normalen, gutdressirten Hunden Pulsfrequenzen im Bade festgestellt, die nicht viel von den von Müller und Finckh in ihren Curven niedergelegten abwichen. Hingegen suchen sich bekanntlich Hunde — und auch an meinen Hunden war die Erscheinung sehr deutlich — in ganz anderer Weise der überschüssigen Wärme zu entledigen als Menschen. Bei den Hunden beginnt im warmen Bade sofort eine grosse Dyspnoe, die Thiere strecken die Zunge heraus, beides, um durch Wasserverdampfung möglichst viel von der im Körper gebildeten Wärme abzugeben. Der Mensch dagegen schwitzt. Es scheint mir nicht unwahrscheinlich, dass Anstieg und Abfall der Pulsfrequenz mit dem Schwitzen parallel geht und daher bei den nicht schwitzenden Thieren nicht vorhanden ist.

Um Müller's Thierexperimente mit meinen Menschenversuchen in Uebereinstimmung zu bringen, schien mir noch eine Ueberlegung nöthig. Müller's Versuche sind bei etwa 37—40° C angestellt, meine eigenen bei 42—44° C. Es fand sich dabei eine Erhöhung des Minutenvolumens, aber eine Herabsetzung des Schlagvolumens wegen der Erhöhung der Pulsfrequenz (von 60 bis auf 120 Schläge). Es wäre nun schliesslich möglich, dass bei 38—39° C zwar die Erhöhung des Minutenvolumens blieb, die Schlagfrequenz aber nicht im gleichen Verhältniss erhöht war, so dass eine bessere Uebereinstimmung zwischen beiden Versuchsreihen resultirte. Wenn mir dies auch unwahrscheinlich schien, so habe ich doch im October 1912 eine Reihe von Versuchen bei 38—39° C angestellt. Diese Versuche zeigten ausnahmslos eine Herabsetzung des Schlagvolumens im warmen Bade, wenn dieselbe auch wesentlich geringer war als bei 43° C. Es war also auch auf diese Art keine weitere Annäherung an die Resultate der Thierversuche möglich. Auf eine Wiedergabe der Versuchsprotokolle kann verzichtet werden, da weiter unten noch eine ganze Zahl ähnlicher Versuche wiedergegeben ist.

Es blieb schliesslich noch übrig, die von mir benutzte Stickstoffmethode einer genaueren Kritik zu unterziehen. Es existirt dabei eine Fehlerquelle, auf die ich selbst (5) schon hingewiesen habe, die dann später Krogh und Lindhardt (8) erwähnten, und die schliesslich auch von R. Kauffmann (14) in seiner in unserem Laboratorium angestellten Arbeit discutirt wurde. Es müssen nämlich beim Beginn des Versuches die grossen, in der Lunge enthaltenen N-Mengen erst entfernt werden; dies geschieht dadurch, dass man eine gewisse Zeit lang aus einem besonderen Sack Sauerstoff athmen lässt. Dieser „Vorversuch", der gleichzeitig zur Bestimmung der Residualluft dient, dauerte bei meinen älteren Versuchen 20 Secunden; ich habe jedoch schon früher erwähnt, dass dabei noch geringe N-Mengen in der Lunge zurückbleiben. Diese N-Mengen schadeten weiter nichts, wenn es sich darum handelte, vergleichende Werthe am gleichen Individuum zu erhalten (z. B. für die Frage: Einfluss der Muskelarbeit, der Bäder etc.). Will man jedoch

absolute Werthe für Minutenvolumen und Schlagvolumen erhalten, so muss man auch diese Stickstoffmengen aus der Lunge entfernen; man hat dazu, wie ich ebenfalls schon früher ausgeführt habe, nur nöthig, den Vorversuch länger auszudehnen. Wenn also diese überflüssigen N-Mengen in meinen früheren Versuchen kaum eine erhebliche Rolle gespielt haben dürften, so hielt ich es doch für besser, sie in Zukunft nicht nur bei Bestimmung absoluter, sondern auch vergleichender Werthe auszuschalten; von diesem Gesichtspunkte aus habe ich die nachfolgend beschriebene Modification meiner Methode entwickelt, die ich in allen neueren Versuchen angewandt habe.

II. Methodik.

1. Der benutzte Apparat (Abb. 1) besteht

a) aus zwei Gummisäcken (S_1 und S_2), die mit Sauerstoff gefüllt werden. Der grössere S_1, von 8—10 Liter Inhalt, dient zur Anstellung des Vorversuches, d. h., um die Lunge von dem in ihr befindlichen Stickstoff zu reinigen, der kleinere S_2 zur Anstellung des Hauptversuches. Die Säcke sind durch zwei Pflüger'sche Storchschnäbel P_2 und P_3 geschlossen.

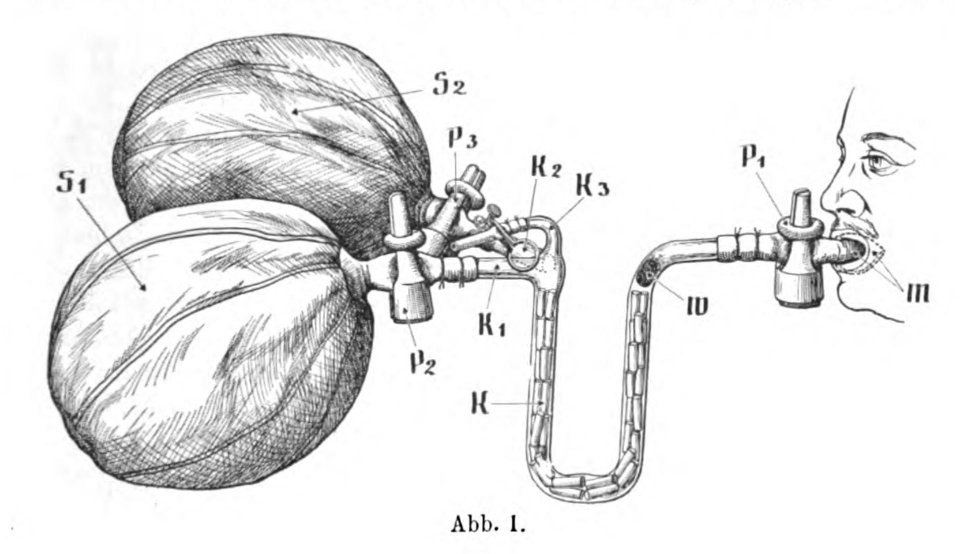


Abb. 1.

b) aus einem U-förmig gebogenen Glasrohr K, das zwischen dem Mund der Versuchsperson und den Gummisäcken zwischengeschaltet ist und vor jedem Versuch mit Kalistückchen gefüllt wird, um die gebildete CO_2 zu absorbiren. Das Rohr hat einen lichten Durchmesser von etwa 17 mm, und einschliesslich der gleich zu beschreibenden Gabelungen einen Inhalt von etwa 180 ccm. An den den Säcken zugekehrten Enden biegt das U-Rohr rechtwinklig um und gabelt sich in drei Theile, von denen zwei, K_1 und K_2, vom gleichen Durchmesser wie K sind, ebenfalls mit Kalistückchen gefüllt werden[1]) und zum Ansatz für die Säcke S_1 und S_2 dienen. Damit keine Kalistückchen in die Säcke fallen, ist am offenen Ende von K_1 und K_2 je ein Stück richtig zugeschnittenes, nicht zu engmaschiges Draht-

1) Die Kalistückchen in K_1 und K_2 sind in Abbildung 1 nicht gezeichnet.



netz eingelegt. Die dritte Gabelung, K_3, ist sehr viel enger, mit einem Schlauch und Quetschhahn versehen und dient dazu, um O_2 durch K durchleiten zu können. An dem dem Munde der Versuchsperson zugekehrten Ende ist das Rohr K ebenfalls rechtwinklig umgebogen; es enthält an der Biegungsstelle einen kleinen, lockeren Glaswollestöpsel W und trägt das Mundstück M, das aus Gummi besteht und dessen über K geschobener Gummiansatz so lang ist, dass an ihm das Kalirohr K durch den Pflüger'schen Storchschnabel P_1 geschlossen werden kann. Durch Füllen mit Wasser und Wägung des Wassers wird der Inhalt des Kalirohrs festgestellt; das Gewicht des bei Beginn jeden Versuches neu eingefüllten Kalis wird ebenfalls festgestellt, und die erhaltene Zahl durch das specifische Gewicht des Kali dividirt; zieht man den vom KOH eingenommenen Raum vom Inhalt des Kalirohres ab, so erhält man den „freien Raum des Kalirohres", der bei jedem Versuche notirt wird.

2. Das Füllen der Säcke. Aus einer Sauerstoffbombe B, die mit einem Reducirventil versehen ist (Abb. 2), wird durch den Schlauch A Sauerstoff[1]) in die Durig'sche Flasche D geleitet, nachdem vorher alle Luft im Schlauche durch O_2-Durchleitung entfernt war. Die Durig'sche Flasche ist eine gewöhnliche, etwa 10 Liter enthaltende Flasche, die mit einer groben Litereintheilung versehen ist[2]), und die durch einen von 4 Löchern durchbohrten Gummistöpsel G verschlossen ist. In den Löchern des Gummistöpsels befinden sich: 1. ein Glasrohr R_1 zur Zuleitung des Gases, 2. ein Glasrohr R_2 zur Ableitung des Wassers, 3. ein in Zehntelgrade getheiltes Thermometer T, 4. ein Manometer M. Um den Hals der Flasche herum ist ein hohler Glascylinder C wasserdicht aufgekittet, der soweit mit Wasser gefüllt ist, dass der Gummistöpsel G völlig mit Wasser bedeckt wird. Die Flasche D selbst ist zu Beginn des Versuches mit Wasser gefüllt; man thut gut, sie zuerst einmal mit Sauerstoff zu füllen, ehe man sie mit Wasser füllt, damit in den schädlichen Räumen, besonders im Ansatz des Manometerrohres M nicht kleine Luftmengen zurückbleiben. Das Rohr R_2 der Durig'schen Flasche ist mit einem Schlauch A_2 verbunden, der mit Wasser gefüllt ist und der im Wassereimer E endet; will man Wasser aus der Flasche D und Gas in die Flasche D leiten, so stellt man den Eimer E tiefer als D; will man umgekehrt das Gas aus der Flasche durch Eindringenlassen von Wasser verjagen, so stellt man E höher als D. Zu- und Ableitungsrohr R_1 und R_2 sind mit Schlauchansätzen versehen, die durch die Quetschhähne Q_1 und Q_2 verschlossen werden können.

Bevor der Sauerstoff aus der Sauerstoffbombe in die Flasche D geleitet wird, wird die Wassertemperatur am Thermometer T abgelesen. Dann wird der O_2 eingeleitet, darauf der Schlauch A_2 aus dem Eimer E gehoben, und die Flasche nach Ausgleichen des Druckes (so dass das Manometer M auf Null steht) auf 1—2 g genau gewogen und die Temperatur des Gases am Thermometer T abgelesen.

1) Neuerdings habe ich absolut reinen O_2 aus einem mit „Oxylith" beschickten Apparat entwickelt; man spart so eine O_2-Analyse.

2) Am besten durch Aufkleben eines Papierstreifens und Aichung durch Füllen mit Wasser.

Inzwischen ist aus einem der Gummisäcke mit dem Munde sämmtliche Luft stark ausgesogen und der Sack mit einem Storchschnabel geschlossen worden. Dies geschieht am besten am Abend vor dem Versuche; es darf dann bis zum nächsten Morgen keine Luft in den Sack eingedrungen sein, was man daran erkennt, dass die Falten und Kniffe des luftleeren Sackes noch ebenso scharfkantig sind wie am Abend zuvor. Der Sack wird dann einmal ganz roh aus der Sauerstoffbombe mit Sauerstoff gefüllt, noch einmal mit dem Munde stark ausgesogen und mit dem Storchschnabel geschlossen, wobei man Acht zu geben hat, dass

Abb. 2.

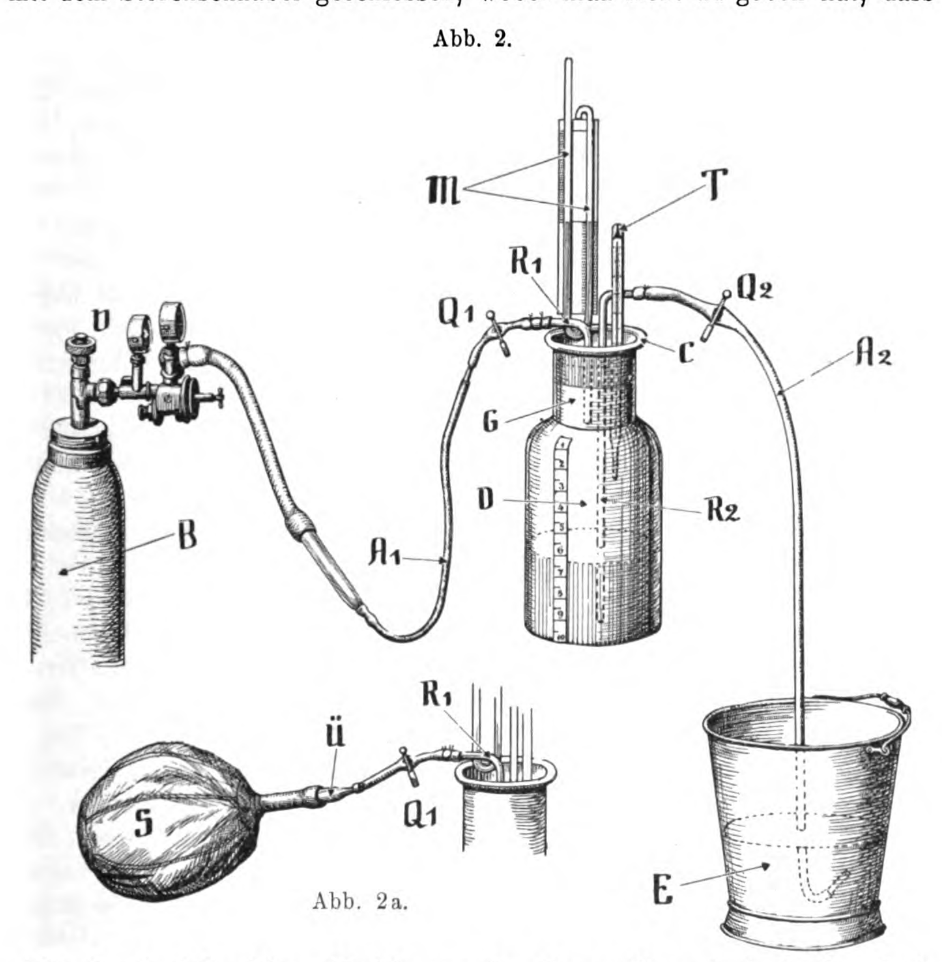


Abb. 2a.

nicht durch frühzeitiges Nachlassen der Saugstellung Luft in den Sack zurücktritt. Der Sack wird dann sofort durch ein gläsernes Ueberfüllrohr Ü (Abb. 2a) mit dem Rohre R_1 der Durig'schen Flasche verbunden. Der Ueberfüllrohr hat an der einen Seite einen Querschnitt von 17 mm Durchmesser (entsprechend dem Sackansatz), an der anderen 6 mm Durchmesser (entsprechend dem auf R_1 sitzenden Schlauchansatz), sein Inhalt beträgt etwa 15 ccm und ist mit Wasser auf $^1/_{10}$ ccm genau ausgemessen. Nachdem der Eimer E hochgehoben, der Schlauch A_2 (nach sorgfältigem Entfernen etwaiger in ihm befindlicher Luftblasen) in das Wasser des Eimers E versenkt und die Quetschhähne Q_2, Q_1 und der Storchschnabel des Sacks geöffnet sind, tritt das Gas langsam in den Sack über. Ist

genug Gas eingelaufen (in unseren Versuchen wurde in Sack I etwa 7 Liter, in Sack II etwa 3 Liter eingefüllt), so klemmt man die Hähne wieder ab und notiert Gastemperatur und Gewicht der Flasche. Nachdem beide Säcke gefüllt sind, wird noch eine Sauerstoffprobe aus der Durig'schen Flasche entnommen. Dann werden die Säcke an die Ansatzarme K_1 und K_2 (Abb. 1) des Kalirohrs angesetzt, der Arm K_3 mit der Sauerstoffbombe nnter Zwischenschaltung eines kleines Chlorcalciumrohres verbunden und das Kalirohr mit Sauerstoff ausgewaschen. Man trägt dabei Sorge, dass auch die Ansatzstücke K_1 und K_2 ausgewaschen werden, indem man das Mundstück mittelst des Storchschnabels P_1 schliesst und die Sackansätze, die über K_1 und K_2 gestülpt sind, etwas lüftet. Ist genügend durchgewaschen, so wird das Kalirohr mit dem Storchschnabel P_1 und bei K_3 mit einem Quetschhahn geschlossen, und die Sackansätze über K_1 und K_2 mit Bindfaden oder mit Metalldraht sorgfältig befestigt. Der Versuch kann dann beginnen.

3. Der Respirationsversuch. Die Versuchsperson wird auf ein Liegesofa gelagert und die Säcke mit Kalirohr so bequem auf einem besonderen Stativ vor dem Munde befestigt (oder mittelst Bindfaden an Möbelstücken und Wänden der Person aufgehängt), dass die Person ohne irgend welche Muskelspannungen oder Zerrungen im Munde das Mundstück zwischen Lippe und Kiefer halten kann. Die Versuchsperson bleibt in dieser Haltung wenigstens fünf Minuten unbeweglich und unter möglichster Entspannung aller Muskeln liegen, bevor der Versuch beginnt. Dann wird, nach einer tiefen Exspiration und während die Versuchsperson unbeweglich in Exspirationsstellung verharrt, eine Nasenklemme aufgesetzt, die Storchschnäbel P_1 und P_2 entfernt und 70 Secunden lang, zuerst etwas forcirt, später ruhiger in den Sack I ein- und ausgeathmet. Es ist dabei darauf zu achten, dass nicht nur Athemzüge abdomineller, sondern auch thorakaler Athmung gemacht werden, um ein Entfernen des Stickstoffs auch aus den Lungenspitzen zu gewährleisten. Nach 70 Secunden wird eine ebenso tiefe Exspiration gemacht wie vor Beginn der Sackathmung, der Storchschnabel P_2 geschlossen und P_3 geöffnet, worauf 3 Minuten oder eine andere, genau mit dem Secundenzeiger, am besten mit der Stoppuhr bestimmte Zeit in Sack II geathmet wird. Am Ende der 3 Minuten wird nach einer Exspiration, die gleich tief ist wie die am Ende der Athmung in Sack I, P_3 geschlossen, und der Respirationsversuch ist beendet.

Aus dieser Beschreibung des Respirationsversuches geht hervor, dass nur einigermaassen intelligente Personen als Versuchsobjecte in Frage kommen. Dies ist übrigens auch bei den anderen Methoden (Plesch, Makroff-Müller-Zuntz u. s. w.) der Fall. Bei unserer Methode kommt es hauptsächlich darauf an, dass die tiefen Exspirationen am Schluss der beiden Sackathmungen gleich tief sind; ungleiche Tiefe der Athemzüge ist der grösste Fehler, der überhaupt gemacht werden kann. Doch ist eine gleichmässige Tiefe bei einiger Uebung nicht schwer zu erreichen; eventuell kommt zur Ueberwindung der Schwierigkeit graphische Registrirung der Athmung in Betracht. Bei geübten Versuchspersonen ist eine Nasenklemme übrigens nicht nötig.



4. Die Entleerung der Säcke. Die Säcke werden vom Kalirohr abgenommen, die Schlauchansätze der Säcke vertical nach oben gestellt und Wasser in die Schlauchansätze gegossen. Dann wird das Ueberfüllrohr Ü (Abb. 2a) über den Schlauchansatz des Sackes I gestülpt, das Ueberfüllrohr mit Wasser gefüllt, mit dem Rohre R der mit Wasser vollgefüllten und gewogenen Durig-Flasche verbunden, die Schlauchverbindungen des Ueberfüllrohres an beiden Seiten mit Metalldraht oder Bindfaden sorgfältig befestigt und das Gas in die Durig-Flasche einlaufen gelassen. Man lässt dabei so lange das Wasser durch den Schlauch A_2 in den Eimer E ablaufen, bis ein negativer Druck von einigen Centimetern in der Flasche durch das Manometer M angezeigt wird[1]). Dann klemmt man rasch sämmtliche Hähne (A_1, A_2, P_1) ab, hebt den Eimer E hoch und lässt nach Oeffnen des einen Hahnes Q_2 soviel Wasser in die Flasche zurücklaufen, dass das Manometer auf Null einsteht. Man löst dann den Sack von seinen Verbindungen und legt ihn möglichst schnell in einen bereitgehaltenen, mit Wasser gefüllten Eimer, wobei man Sorge dafür trägt, dass im Ansatztheil des Sackes keine Luftblasen zurückbleiben. Man liest dann die Temperatur des Gases der Flasche ab — (die Wassertemperatur hatte man abgelesen, als die Flasche noch voll war) — wiegt die Flasche und entnimmt eine Gasprobe zur Analyse. Schliesslich stülpt man einen mit Wasser gefüllten Normalmaasscylinder von 200 ccm Inhalt über den Ansatztheil des im Wasser liegenden Sackes, öffnet den Storchschnabel, lässt zuerst Wasser in den Sack eintreten und drückt dann das noch im Sacke verbliebene Gas in den Maasscylinder, wo man sein Volumen bestimmt.

In der gleichen Art wird der Inhalt des zweiten Sackes bestimmt. Die Gasproben habe ich anfangs im Haldaneschen, später ausschliesslich in einem Zuntz-Geppertschen Apparat bestimmt, in dem das 80 ccm fassende „Stickstoffrohr" durch ein Rohr von 22 ccm Inhalt ersetzt war, das eine bei 0,1 ccm beginnende, continuirliche Eintheilung in zwanzigstel Cubikcentimeter hatte. Als Analysenflüssigkeit benutze ich jetzt Natriumhydrosulfit nach Durig.

Die Genauigkeit der Beschreibung des ganzen Versuches macht es, dass das Verfahren ausserordentlich complicirt erscheint. Doch gewöhnt man sich schnell an die rasche und exacte Aufeinanderfolge der einzelnen Handgriffe, so dass man, wenn man einen gut eingearbeiteten Gehülfen hat, den ganzen Versuch, einschliesslich der 3 Gasanalysen in 3 Stunden absolviren kann.

Die Berechnung des Versuches gestaltet sich folgendermaassen:

Versuch vom 10. 12. 12. Barometer: 766 mm.

Inhalt des Kalirohrs (K, Fig. 1) = 189 ccm
davon ausgefüllt durch KOH = 82 „

Gasraum des Kalirohrs = 107 ccm
— auf 0,760 mm Trockenheit reducirt = 98 ccm.

1) Von Zeit zu Zeit muss man sich durch einen blinden Versuch davon überzeugen, dass das System den negativen Druck verträgt, ohne Luft von aussen einzulassen.



Berechnung der Residualluft:

Inhalt von Sack I vor dem Versuche 7752 g Wasser von 19,0° Wassertemperatur bei 19,5° Gastemperatur, dazu 107 g Kalirohr: 7752 + 107 = 7859.

N-Gehalt des Bombengases: 2,445 pCt.

N-Gehalt von Sack und Kalirohr:

log. 7859	= 89537
log. $\frac{1}{\text{spec. Gew. Wasser } 19{,}0^0}$	= 00066
log. Reduct. Gas auf 0° 760 mm Trockenheit	= 96224
log. N-Gehalt des Bombengases (2,445 pCt.) .	= 38828
	24655

num. 24655 = 176,4 ccm N (uncorrigirt) in Sack I vor Beginn des Versuches.

Dazu kommt als Correktur:

1. zuaddirt diejenige N-Menge, die im Ueberfüllrohr Ü vor Einleiten des O_2 in den Sack enthalten war (= 79,06 pCt. N),

2. subtrahirt diejenige N-Menge, die im Ueberfüllrohr nach Einleiten des O_2 in den Sack enthalten war (= 2,445 pCt. N).

log. Inhalt des Ueberfüllrohrs (= 15,8 ccm)	= 19866
log. Reduct. auf 0° 760 mm Trockenheit .	= 96180
log. (79,0—2,4) = log. 76,6	= 88423
	04469

num. 04469 = 11,1 ccm N.

In Sack I + Kalirohr vor Beginn des Versuches enthalten 176,4 + 11,1 = 187,5 ccm N.

Am Ende des Versuches in Sack I + Kalirohr enthalten:

Gewichtsverlust der Durig-Flasche .	7334 g
Wasser durch Gas verdrängt im Ueberfüllrohr Ü	16 g
Wasserverdrängung im Normalmaascylinder bei Entleerung des Sackes unter Wasser	55 g
Inhalt des Kalirohrs	107 g
	7512 g

bei einer Wassertemperatur von 19,3°, Gastemperatur 19,7° C.

Analyse der Sackluft: 12,01 pCt. N.

log. 7512	87576
log. $\frac{1}{\text{spec. Gew. d. Wassers bei } 19{,}3^0}$ . .	00069
log. Reduct. auf 0° 760 mm Trockenheit	96180
log. 12,01	07954
	91779

num. 91778 = 827,5 ccm = N-Gehalt von Sack I + Kalirohr am Ende des Versuches.

Während des Versuches hat also der N-Gehalt des Sackes zugenommen um 827,5—187,5 . . . . = 640,0 ccm
davon sind aus dem Körper ausgeschieden etwa . . . . 50,0 „
Durch Austausch von Sack- u. Lungenluft in den Sack übergetreten 590,0 ccm

Unter der Annahme, dass die Alveolarluft etwa 80 pCt. N enthält, berechnet sich dann die in der Lunge bei Beginn des Versuches enthaltene Luft — die Residualluft — zu $\frac{100 \times 590,0}{80—12,01}$ = 868 ccm Residualluft (auf 0° 760 mm und Trockenheit reduciert). Addirt man dazu den auf 0° etc. reducirten Inhalt des Kalirohrs = 98 ccm, so erhält man den schädlichen Raum des Systems = 966 ccm.

Vor Beginn der Athmung in Sack II war im Sack nach einer der obigen analogen Rechnung enthalten 74,2 ccm N
im schädlichen Raum $\frac{966 \cdot 12,01}{100}$ = 116,0 „ „
190,2 ccm N
In Sack II am Ende des Versuchs 199,0 ccm N
im schädlichen Raum . . . . . 89,1 „ N
288,1 ccm N

Während der Athmung in Sack II aus dem Körper ausgeschieden:
288,1—190,2 = 97,9 ccm N.

Die am Anfang des Versuches in Sack II enthaltenen 190,2 ccm N waren auf den Inhalt von Sack + schädlichem Raum = 3999 ccm vertheilt; nach dem ersten Athemzuge in Sack II war ein Ausgleich in der Zusammensetzung von Sack und schädlichem Raume in dem Sinne erfolgt, dass die mittlere Zusammensetzung des Gases (also auch die Alveolarluft) annähernd betrug $\frac{190,2 \times 100}{3999}$ = 4,76 pCt. N. Am Ende des Versuches war der N-Gehalt der Alveolarluft gleich dem der aus der Durig-Flasche entnommenen Probe der Sackluft am Ende des Versuches, der sich bei der Analyse zu 9,22 pCt. ergeben hatte. Mittlere Alveolartension des N also: $\frac{4,76 + 9,22}{2}$ = 6,99 pCt. N.

Die Tension des N in den Organen betrug 80 pCt. des Atmosphärendruckes, die mittlere Druckdifferenz, gegen die der N in die Lungen ausgeschieden wurde, also 80,0—6,99 = 73,01 pCt. des Luftdruckes. Der Luftdruck betrug 766 mm Hg, die Luftfeuchtigkeit 47 mm, der Druck des trockenen Gases also 766 — 47 = 719 mm Hg. Die Druckdifferenz, gegen die die oben berechneten 97,9 ccm N ausgeschieden wurden, betrug also $\frac{719 \times 73,01}{100}$ mm Hg. **pro 100 mm Hg Druckdifferenz wurden also ausgeschieden:**

$$\frac{97,3 \times 100 \times 100}{719 \times 73,01} = 18,65 \text{ ccm N.}$$



III. Normalversuche.

Die auf diese Art gewonnenen „Normalversuche" wurden in vollständiger Ruhelage Vormittags etwa 3 Stunden nach dem Morgenfrühstück (1/4 Liter Milch, 80 g Weissbrot) angestellt. Zu ihrer Beurtheilung ist es wichtig zu wissen, dass die Sackluft in allen Fällen eine gewisse Menge Kohlensäure enthielt, deren Menge von der CO_2-Absorption im Kalirohr abhängig ist. Je nachdem man das Rohr mehr oder weniger fest mit Kali stopft, um so mehr oder weniger Kohlensäure findet man im Sack. Die Inspirationsluft enthält natürlich weniger CO_2 als die Sackluft, da sie das zwischengeschaltete Kalirohr vor dem Einathmen noch einmal passirt; immerhin wird der CO_2-Gehalt der Sackluft und der Inspirationsluft einander einigermaassen parallel laufen. Es wirft sich dabei von selbst die Frage auf, ob nicht durch die CO_2 der Athemluft und die darauf folgende Vertiefung der Athmung eine Vergrösserung des Minutenvolumens bedingt sein könnte. Ich möchte darauf hinweisen, dass ich als Folge einer vertieften Athmung schon vor längerer Zeit eine Vergrösserung des Minutenvolums beim Menschen — entsprechend den Angaben früherer Autoren im Thierversuch — beschrieben habe (3), die allerdings auch in den Fällen mit ganz extrem vertiefter Athmung nur etwa 80 pCt. betrug. Ich habe daher in der folgenden Tabelle die Normalversuche entsprechend dem Kohlensäuregehalt der Athmungsluft geordnet.

Tabelle I. **Versuche von 3 Minuten Dauer.**

Datum	N-Ausscheidung pro 100 mm Hg Druckdifferenz	CO_2-Gehalt der Sackluft
25. 11.	18,70 ccm	2,59 pCt.
21. 12.	19,62 „	3,76 „
10. 12.	18,65 „	4,57 „
16. 11.	18,22 „	5,89 „
9. 12.	19,21 „	6,21 „
18. 12.	18,43 „	6,71 „

Man erkennt aus dieser Tabelle, dass der wechselnde Gehalt der Sackluft an Kohlensäure ohne Einfluss auf die Stickstoffbeförderung ist, resp. dass dieser Einfluss hinter den anderen Versuchsfehlern zurücktritt. Man sieht ferner, dass die Abweichungen vom Mittelwerth nach oben und unten nicht mehr als 3 1/2 pCt. des Gesammtwerthes betragen; diese Zahl steht in guter Uebereinstimmung mit den von Kauffmann (l. c.) nach dem älteren Verfahren angestellten Versuchen, in denen er einen Fehler von 3—6 pCt. fand; sie harmoniren ebenfalls mit meinen besonderen Controlversuchen bei körperlicher Arbeit, die einen Fehler von der gleichen Grössenordnung ergaben.

Es lassen sich aus diesen Versuchen auch absolute Werthe für das Herzschlagvolumen berechnen, die sehr gut mit den von Zuntz, Tigerstedt, Löwy und v. Schrötter, von Plesch, Zuntz, Müller und Markroff sowie von Krogh und Lindhardt erhaltenen Werthen übereinstimmen.

Doch soll diese Berechnung erst in einer späteren Mittheilung durchgeführt werden. Für die Zwecke unserer Bäderversuche genügen die relativen Werthe vollkommen.

IV. Warme Bäder.

Die Bäderversuche wurden im Wesentlichen ebenso angestellt, wie die früheren, nur dass aus den oben angegebenen Gründen alle Temperaturen zwischen dem Indifferenzpunkt und den in so langen Versuchen gerade noch erträglichen Temperaturen von 42—43° durchgeprüft wurden. Die folgende Tabelle II zeigt die Resultate dieser Versuche; die Mittelwerthe finden sich in der Uebersichtstabelle III zusammengestellt. Minuten- und Schlagvolumina, ebenso wie Herzarbeit sind so berechnet, dass die Werthe der Normalversuche = 1 gesetzt wurden.

Die Versuche liefern in allen wesentlichen Punkten eine Bestätigung unserer früheren Angaben; die Uebereinstimmung ist, wenn man die Tabelle III mit Tabelle III der früheren Bäderversuche (4) vergleicht, oft überraschend. Insbesondere zeigt sich von Anfang an ein Steigen des Minutenvolumens schon in dem mässig warmen Bade von nur $35^1/_2$ ° C., dem ein durch die Vermehrung der Pulsfrequenz bedingte Verminderung des Schlagvolumens parallel geht.

Tabelle II. **Uebersicht der Bäderversuche.**

Datum	Temperatur des Bades ° C.	N-Ausscheidung pro 100 mm Hg	Pulsfrequenz	Minutenvolumen	Schlagvolumen	Blutdruck diastol.	Blutdruck systol.	Blutdruck mittl.	Herzarbeit pro Minute	Herzarbeit pro Schlag
I. Normalversuche (angezogen, liegend).										
16. 11. 12	—	18,22	59	—	—	79	111	—	—	—
18. 11. 12	—	18,43	67	—	—	77	111	—	—	—
25. 11. 12	—	18,70	64	—	—	79	104	—	—	—
10. 12. 12	—	18.65	60	—	—	76	108	—	—	—
21. 12. 12	—	19,62	60	—	—	72	111	—	—	—
9. 12. 12	—	19,21	61	—	—	75	112	—	—	—
II. Bäder von 32—33° C.										
19. 11. 12	$32^1/_2$	18,48	64	0,98	0,95	75	106	90,5	0,96	0,93
30. 11. 12	33	18,37	64	0,98	0,94	76	107	91,5	0,94	0,93
5. 12. 12	$32^3/_4$	18,33	61	0,97	0,99	73	107	90,0	0,94	0,96
12. 12. 12	33	18.75	60	1,00	1,03	79	107	93,0	1,00	1,03
14. 12. 12	32	19,47	62	1,04	1,03	—	—	—	—	—
III. Bäder von 35—36° C.										
23. 11. 12	35	18,74	69	1,00	0,89	73	103	88	0,94	0,84
26. 11. 12	36	20.22	73	1,08	0,92	78	109	93,5	1.08	0,93
29. 11. 12	$35^1/_2$	20,53	74	1,09	0,92	75	114	94.5	1,11	0,94
13. 12. 12	$35^1/_2$	20,62	69	1,10	0.98	73	108	90.5	1,07	0,95
IV. Bäder von 38—39° C.										
21. 11. 12	39	22.13	93	1,18	0,78	72	112	92	1,17	0,77
22. 11. 12	$39^1/_2$	20,90	97	1,11	0,71	75	113	94	1,12	0,72
2. 12. 12	39	23,26	94	1,24	0,82	71	116	93	1,24	0,83
20. 12. 12	38	22.37	89	1,19	0,83	—	—	—	—	—
24. 12. 12	38	24,03	92	1,28	0,86	—	—	—	—	—
V. Bäder von 42—43° C.										
27. 11. 12	42	22,23	110	1,18	0,67	76	122	99	1.26	0,71
3. 12. 12	$42^1/_4$	21,86	106	1,16	0.68	76	125	100,5	1.26	0,74
23. 12. 12	$42^1/_2$	25,05	120	1,33	0,69	84	140	112	1,61	0.83



Tabelle III. **Uebersicht der Mittelwerthe.**

Versuch	Minuten-volumen	Schlag-volumen	Blutdruck				Pulsfrequenz	Amplituden-frequenz-produkt	Herzarbeit		Weitbarkeit
			diastol.	systol.	Mittel	Amplitude			pro Minute	pro Schlag	
Normal . .	1,00	1,00	76,3	109,5	92,9	33,2	61,9	2055	1,00	1,00	1,00
Bad 32½° C.	0,99	0,99	75,7	106,8	91,2	31,1	62,2	1934	0,96	0,96	1,06
Bad 35½° C.	1,07	0,93	74,7	107,5	91,1	32,8	71,2	2335	1,05	0,91	0,94
Bad 38½° C.	1,20	0,80	72,7	113,7	93,2	41,0	93,0	3813	1,18	0,77	0,65
Bad 42½° C.	1,22	0,68	78,7	119,0	98,8	40,3	112	4514	1,38	0,76	0,45

Der Zusammenhang zwischen erhöhter Pulsfrequenz und verringertem Schlagvolumen im warmen Bade ist übrigens auch Schapals (15) aufgefallen, der kürzlich unsere Versuche mit der Pleschschen Methode bestätigt hat. Er sagt wörtlich: „Wir kommen bei den höher temperirten Bädern zu dem Schluss, dass das Schlagvolumen durchgehends verkleinert wird. Die Ursache ist in der gesteigerten Pulszahl zu suchen." Wenn man den auch in diesen Tabellen wieder deutlich sichtbaren Zusammenhang zwischen Steigen der Pulsfrequenz und Sinken des Schlagvolumens richtig würdigt, wird es klar, dass Otfried Müller in seinen Thierversuchen bei fehlender Pulsbeschleunigung ein vermindertes Schlagvolumen naturgemäss nicht finden konnte, und dass seine Controlversuche durch das Thierexperiment, denen er eine so grosse Bedeutung beilegt, für die Entscheidung der Streitfrage völlig werthlos sind.

Was nun den Indifferenzpunkt anbelangt, so liegt er bei meiner Versuchsperson bei 32—33° C. Am leichtesten ist derselbe seiner Lage nach an der Pulsfrequenz zu bestimmen; während der Blutdruck bei 35° C. noch ziemlich normal ist, zeigt die Pulsfrequenz schon eine deutliche Erhöhung. Auch am Minutenvolumen ist der Indifferenzpunkt deutlich seiner Lage nach zu erkennen; schon bei 35—36° C. zeigt sich ein Anstieg des Minutenvolumens, der sicher die Fehlergrenzen überschreitet.

Zur weiteren Beurtheilung ist es nützlich, auch das Verhalten des respiratorischen Stoffwechsels in den Bereich der Betrachtungen zu ziehen. Allerdings ist in unseren Versuchen nur eine Berechnung des O_2-Verbrauches möglich, da die CO_2 durch die Kalipatrone zum grössten Theil absorbirt wird. Man muss sich ferner vergegenwärtigen, dass die O_2-Absorption dadurch verändert wird, dass wir während des Versuches fast reinen Sauerstoff athmen, dass also, wie namentlich Durig gezeigt hat, der O_2-Verbrauch während der ersten Minuten gegenüber der Norm erhöht ist. Dehnt man die Versuche länger aus, so sinkt die O_2-Absorption wieder zur Norm zurück, wie auch ich an der Hand zahlreicher Bestimmungen bestätigen kann. Berücksichtigt man diese Thatsachen, so giebt uns der O_2-Verbrauch während der Versuche ein gutes Maass für den respiratorischen Stoffwechsel.

Sehen wir zunächst von den Bädern bei 39—42° C. ab, so zeigt sich, dass der Sauerstoffverbrauch während des Bades etwa gleich dem während der Ruheversuche ist; vielleicht etwas höher, was deswegen ganz plausibel erscheinen mag, weil die Stellung des Körpers in der

Badewanne doch nicht ganz so bequem ist, wie auf dem Ruhelager. Immerhin wird der Normalwerth von 346 ccm O_2 per Minute durch Mittelwerthe der beiden Bäderreihen: 359 und 358 ccm O_2 nur unwesentlich überschritten, so dass es noch unsicher erscheinen mag, ob die Abweichungen nicht noch innerhalb der Fehlergrenzen liegen. Anders ist es jedoch bei den Versuchen von 39° C. (380 ccm O_2) und namentlich von $42^1/_2$° C (395 ccm O_2); hier wird man an ein wirkliches Steigen der Oxydationen denken können. Dafür spricht auch, dass bei den ganz heissen Bädern die Körpertemperatur deutlich gestiegen war, wie das folgende Versuchsbeispiel illustriren mag.

Versuch vom 23. 12. 1912. Badetemperatur $42^1/_2$°. Pulsfrequenz steigt auf 120. Körpertemperatur, im Rectum gemessen:

vor Beginn des Versuches . . . . . 37,3°,
sofort nach Verlassen des Bades . . . . . 38,3°,
20 Minuten später . . . . . 37,7°.

Im Urin kein Albumen.

Tabelle IV. **Sauerstoffverbrauch im Bade.**

Datum	Sauerstoffverbrauch pro Minute	Datum	Sauerstoffverbrauch pro Minute
I. Normalversuche.		III. Bäder von 35—36° C.	
16. 11. 12	343 ccm	23. 11. 12	360 ccm
18. 11. 12	362 „	26. 11. 12	374 „
25. 11. 12	336 „	29. 11. 12	344 „
6. 12. 12	331 „	13. 12. 12	355 „
9. 12. 12	366 „	**Mittel**	**358 ccm**
10. 12. 12	358 „	IV. Bäder von 38—39° C.	
21. 12. 12	323 „	21. 11. 12	404 ccm
Mittel	**346 ccm**	22. 11. 12	385 „
II. Bäder von 32—33° C.		2. 12. 12	369 „
19. 11. 12	377 ccm	20. 12. 12	354 „
30. 11. 12	370 „	24. 12. 12	389 „
5. 12. 12	337 „	**Mittel**	**380 ccm**
12. 12. 12	356 „	V. Bäder von 42—43° C.	
14. 12. 12	357 „	27. 11. 12	402 ccm
Mittel	**359 ccm**	3. 12. 12	388 „
		23. 12. 12	396 „
		Mittel	**395 ccm**

Die Resultate der Respirationsversuche im warmen Bade stehen also ebenfalls in guter Uebereinstimmung mit den Angaben Schapals', doch möchte ich nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, dass die Versuche Schapals' im kalten Bade weder mit meinen älteren Versuchen noch mit den Respirationsversuchen Löwy's verglichen werden können. Löwy und ich hatten versucht, jede durch die Kälte veranlasste Zitterbewegung zu unterdrücken und die Musculatur zu entspannen; wie die Werthe für den O_2-Verbrauch zeigten, ist uns dies auch gelungen. Schapals hat jedoch, wie die ungeheuren O_2-Werthe seiner Versuche zeigen, das Zittern nicht vermieden. Dies ist insofern von Wichtigkeit, als durch diese Körperarbeit und die Steigerung der Oxydationsprocesse im kalten Bade auch das Minutenvolumen des Herzens beeinflusst werden muss; so

ist es zu erklären, dass Schapals etwas grössere Minutenvolumina im kalten Bade fand als ich.

Es sei noch darauf hingewiesen, dass die Werthe für die Herzarbeit pro Minute denen für das Minutenvolumen parallel gehen, ebenso ist eine Parallelität zwischen Herzarbeit pro Schlag und Schlagvolumen vorhanden. Bei den sehr heissen Bädern sind die Werthe der Herzarbeit höher, was von einer Steigerung des Blutdrucks herrührt. Die Fehler bei der Berechnung der Herzarbeit sind natürlich erheblich grösser als die des Minutenvolumens, da einerseits vom Blutdruck in der Brachialis auf den in der Carotis geschlossen wird — ein Fehler, der nicht allzugross sein dürfte —, andererseits aber die Bestimmung des Blutdrucks nach Recklinghausen mit bestimmten, hier nicht näher zu erörternden Fehlern behaftet ist.

Ein gewisses Interesse mag noch die Gegenüberstellung von Amplitudenfrequenzproduct und Minutenvolumen haben. Man hat bekanntlich früher gemeint, es bestände ein Parallelismus zwischen Minutenvolumen und Amplitudenfrequenzproduct; es ist demgegenüber bemerkenswerth, wie gross die Veränderungen des Amplitudenfrequenzproductes im Bade gegenüber denen des Minutenvolumens sind. Es ist dies durch ein starkes Sinken der Weitbarkeit bedingt, die bei den Bädern von 42—43° über die Hälfte — bis auf 0,45 des Anfangswerthes herabgeht. Auch diese Zahl steht übrigens in guter Uebereinstimmung mit den vor 4 Jahren angestellten Versuchen: es fand sich damals in gleichwarmen Bädern ein Herabgehen auf 0,49 des Anfangswerthes an der gleichen Versuchsperson.

Literaturverzeichniss.

1) A. Löwy und H. v. Schrötter, Untersuchungen über die Blutcirculation des Menschen. Diese Zeitschr. Bd. 1. S. 197.
2) J. Plesch, Hämodynamische Studien. Ebenda. Bd. 4.
3) A. Bornstein, Eine Methode zur vergleichenden Messung des Herzschlagvolumens. Pflüger's Arch. Bd. 132. S. 307—318.
4) Derselbe, Ueber das Herzschlagvolumen, besonders im warmen und kalten Bade. Diese Zeitschr. Bd. 9. S. 387—399.
5) Derselbe, Ueber die Herzarbeit des normalen Menschen. Fortschr. d. Med. 1912.
6) E. Plate und A. Bornstein, Ueber den Einfluss der Herzvibration mit hoher Frequenz auf den Kreislauf. Zeitschr. f. physik. u. diät. Ther. Bd. 17.
7) Markoff, Fr. Müller und N. Zuntz, Eine Stickstoffoxydulmethode zur Bestimmung der umlaufenden Blutmenge im lebenden Körper. Zeitschr. f. Balneol. 1911. No. 14/15.
8) A. Krogh und Lindhardt, Skandin. Arch. f. Physiol. Bd. 27. S. 100.
9) Otfr. Müller und Veiel, Volkmann's Vorträge. 1910. No. 606/608.
10) v. Kries, Ueber die Methoden zur Beobachtung der arteriellen Blutströmung beim Menschen. Diese Zeitschr. Bd. 9. S. 453.
11) Christen, Tachographie, Pulsvolumen und Schlagvolumen. Ebenda. Bd. 9. S. 607.
12) Kraus, Deutsche med. Wochenschr. 1910.
13) Otfr. Müller und K. Finckh, Zur Frage des Herzschlagvolumens. I. Mitth. Diese Zeitschr. Bd. 11. S. 264—275.
14) R. Kauffmann, Ueber den Einfluss des Schmerzes und der Digitalis auf die Herzarbeit des normalen Menschen. Ebenda. Bd. 12.
15) F. Schapals, Das Verhalten der Blutcirculation und des Stoffwechsels beim gesunden Menschen unter dem Einfluss verschieden temperirter Bäder. Ebenda. Bd. 11. S. 222—240.



X.

Aus der II. med. Universitäts-Klinik der Königl. Charité zu Berlin
(Director: Geh.-Rath Prof. Dr. Fr. Kraus).

Ueber die Beziehungen zwischen Anaphylaxie und Fieber sowie über die Wirkungen von Anaphylatoxin, Histamin, Organextracten und Pepton auf die Temperatur.

Von

Dr. **Erich Leschke.**

(Mit 6 Curven im Text.)

I. Die Beziehungen zwischen Anaphylaxie und Fieber.

Die Frage nach dem Zustandekommen der febrilen Temperatursteigerung bei der Infection ist in den letzten Jahren der Lösung dadurch näher gebracht worden, dass man sie als eine immunobiologische Reaction des Organismus auf den Infect aufzufassen begann. Fr. Kraus (1) war der Erste, der in seiner Darstellung des Fiebers im Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels die Vorgänge beim Fieber in Zusammenhang brachte mit denen bei der Immunisirung und damit, wie auch Friedberger (2) besonders hervorhebt, „zum ersten Male ein besonderes Verhalten des immunisirten Organismus gegenüber der parenteralen Antigenzufuhr feststellte“.

Die Thatsache, dass die parenterale Einverleibung von artfremdem Eiweiss im normalen Organismus in kleinen Dosen Fieber, in grossen Dosen dagegen Temperatursturz hervorruft, ist durch die Untersuchungen von Krehl (3) festgestellt worden. Die Wirkung parenteral einverleibten artfremden Eiweisses auf die Temperatur des immunisirten Organismus hat zuerst Hermann Pfeiffer (4) untersucht, der dabei das grundlegende Symptom des „anaphylaktischen Temperatursturzes“ bei der Einverleibung untertödtlicher Eiweissmengen fand. .Im Gegensatz hierzu fanden v. Pirquet und Schick (5) bei der Serumkrankheit des Menschen nach der Reinjection ein starkes remittirendes Fieber, das meist in lytischer Form mit öfteren Morgenremissionen abklang. Erst die Untersuchungen E. Friedberger's (2) brachten die Erklärung für das verschiedene Verhalten der Temperatur des immunisirten Organismus nach der Reinjection. Er zeigte, dass hier im Princip das gleiche Verhalten gegenüber dem artfremden Eiweiss stattfindet, das Krehl schon bei nichtimmunisirten, normalen Thieren bei der parenteralen Einverleibung artfremden Eiweisses gefunden hatte, nämlich bei grossen Mengen Temperatursenkung und bei kleineren Mengen Temperaturanstieg. Friedberger unterscheidet in der Dosirung folgende Werthe: 1. die Grenze für Temperatursturz (╲); 2. die obere Constanzgrenze (<); 3. die Grenze für Fieber (╱); 4. die untere Constanzgrenze (—). Der Unterschied in



den zur Erzielung dieser Temperaturphänomene nothwendigen Mengen von Eiweiss (Serum) bei normalen und bei immunisirten Thieren ist namentlich bei Meerschweinchen ein sehr grosser, wie folgendes Beispiel aus der Arbeit von Friedberger und Mita (2) zeigt:

	Normale Thiere ccm	Immunisirte Thiere ccm
Grenze für Temperatursturz . .	5,0	0,00001
Obere Constanzgrenze	1,0	0,000005
Grenze für Fieber	0,05	0,0000005
Untere Constanzgrenze	0,01	0,00000001

Diese ausserordentlich quantitativen Unterschiede, die in diesem Falle für die beiden oberen Grenzen 1 : 500000, für die beiden unteren sogar 1 : 1000000 betragen, und die Friedberger als „anaphylaktischer Index“ bezeichnet, können uns gleichwohl nicht veranlassen, unsere Auffassung von der principiellen Gleichartigkeit der Erscheinungen beim normalen und beim immunisirten Thier aufzugeben. Auch Friedberger schliesst aus seinen Versuchen, „dass der normale Organismus die Fähigkeit hat, das in geringer Dosis parenteral zugeführte artfremde Eiweiss unter Bildung von fiebererregenden Stoffen abzubauen. Beim immunisirten Thier ist in Folge des Vorhandenseins von Antikörpern diese Fähigkeit ganz enorm gesteigert, so dass sich die Bildung fiebererzeugender Mengen von Gift oft schon aus viel tausendfach, ja millionenfach kleineren Eiweissmengen ermöglichen lässt als beim normen Thier.“

Es lag nahe, die fiebererzeugenden Abbauproducte des parenteral zugeführten Eiweisses mit den Stoffen zu identificiren, die bei der gleichen Versuchsanordnung in grösseren Mengen den anaphylaktischen Symptomencomplex hervorrufen. Und da man die anaphylaktogene Substanz, das Anaphylatoxin, nach den Untersuchungen von Friedberger, Friedemann und Citron im Reagensglase herstellten konnte, war die Möglichkeit einer Untersuchung der Wirkungen des Anaphylatoxins auf die Temperatur gegeben. In der That konnten Friedberger und Mita (2) in zwei Versuchsreihen an Meerschweinchen zeigen, dass Anaphylatoxin bei intraperitonealer Einverleibung in grossen Mengen (2 ccm) Temperatursenkung, in kleineren (0,5 ccm) Temperatursteigerung bewirkt. Ich selbst (6) habe diese Angaben, namentlich in Bezug auf die fiebererregende Wirkung des Anaphylatoxins in vielen Versuchen bestätigen können. Ebenso haben ganz kürzlich Thiele und Embleton (7) bei intraperitonealer Einverleibung von Anaphylatoxin an Meerschweinchen mit grösseren Mengen (3 ccm) Temperaturstürze, mit kleineren (1 ccm) einen geringen Temperaturanstieg gefunden.

Dagegen haben Moreschi und Golgi (8) die Identität des Pyrotoxins, d. h. der fiebererregenden Componente der Anaphylatoxinwirkung, mit dem eigentlichen Anaphylatoxin bestritten. Sie stellten Anaphylatoxin aus Typhusbacillen, Staphylokokken und Tuberkelbacillen in vitro dar und untersuchten, ob die geringste Dosis Anaphylatoxin, die bei Meerschweinchen subcutan injicirt Fieber über 40° auslöst, in quantitativer Beziehung zu der geringsten Dosis steht, die bei intra-



venöser Injection den tödtlichen Shock hervorruft. Dabei zeigte sich, dass anaphylaktische und pyrotoxische Wirkung nicht parallel gingen. So bewirkten Anaphylatoxin aus Staphylokokken und Tuberkelbacillen überhaupt kein Fieber bei Meerschweinchen, und ein Typhusanaphylatoxin von nur geringer anaphylaktischer Wirkung wirkte stark pyrotoxisch, und umgekehrt. Ferner wurde bei der Digestion von Typhusbacillen mit inactivirtem Serum zwar kein Anaphylatoxin gewonnen, wohl aber ein Pyrotoxin. Ebenso werden beim Filtriren durch Chamberlandkerzen die anaphylaktogenen Substanzen zurückgehalten, während die pyrogenen das Filter passiren. Daher trennen Moreschi und Golgi die pyrogenen Substanzen von dem eigentlichen Anaphylatoxin Friedberger's und identificiren sie vielmehr mit Pfeiffer's Endotoxinen.

Dieser Auffassung kann ich jedoch auf Grund meiner Versuche nicht zustimmen. Vielmehr glaube ich, dass die Verschiedenheit der pyrogenen und anaphylaktischen Wirkung bei den von Moreschi und Golgi hergestellten Anaphylaktoxinen auf der Art ihres Ausgangsmateriales beruht. Denn sie benutzten zur Anaphylatoxindarstellung lediglich Bakterien. Damit bringen sie aber ein unberechenbares complicirendes Moment in die Versuche hinein. Denn selbst bei schärfstem Centrifugiren kann man die Bakterien aus dem Anaphylatoxin nicht vollständig entfernen. Da aber die Bakterien und ihre endotoxisch wirkenden Leibessubstanzen an sich Temperatursteigerung bedingen können, ist es nicht verwunderlich, dass bei derartigen Bakterienaufgüssen pyrogene und anaphylaktische Wirkung nicht miteinander parallel gehen. Ebenso erklärt sich daraus leicht, dass man auch mit inactivirtem Serum aus den Bakterien pyrogene Substanzen extrahiren kann — abgesehen von den zahlreichen, in dem Aufguss verbleibenden Bakterien —, während die Darstellung eines Anaphylatoxins mit inactivirtem Serum, wie Friedberger, Lura (9) und fast alle Nachuntersucher übereinstimmend festgestellt haben, niemals gelingt. Will man etwas über die reine anaphylaktische und reine pyrogene Wirkung von Anaphylatoxin erfahren, so darf man es nicht aus Bakterien herstellen und damit verunreinigen, sondern muss es auf absolut sterilem Wege aus Serumeiweiss oder Präcipitat gewinnen. Wenn man sieht, wie bei der activen und passiven Anaphylaxie die Reinjection des Eiweisses und ebenso bei normalen Thieren die Injection des fertig gebildeten Anaphylatoxins den gleichen mit der Injectionsmenge parallel gehenden Symptomencomplex: anaphylaktischen Shock, Temperatursturz, Fieber, auslöst, so wird man sich nach allen bisher gemachten Erfahrungen nicht dazu entschliessen können, pyrogene und anaphylaktische Wirkung principiell von einander zu trennen.

II. Der Verlauf des Anaphylatoxinfiebers bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden.

1. Versuche am Meerschweinchen.

Für Untersuchungen der Wirkungen des Anaphylatoxins auf die Temperatur von Meerschweinchen eignet sich die intravenöse Injection,



die bei Kaninchen und Hunden weitaus die besten Resultate giebt, weniger als die intraperitoneale, weil das für die Injection nothwendige Aufspannen und Freilegen der Jugularvene störende Nebenwirkungen (Temperaturabfall) zur Folge haben.

Das Anaphylatoxin wurde in diesen Versuchen so dargestellt, dass 0,1 ccm steriles Menschenserum mit 0,1—0,2 ccm Antimenschenserum (Titer 1 : 1000—1 : 10000) versetzt und 1 Stunde im Brutschrank gelassen wurde. Danach wurde das Präcipitat centrifugirt, ausgewaschen, in 6—8 ccm frischen Meerschweinchenserums aufgenommen und damit 1 Stunde bei 37° und über Nacht bei kühler Zimmertemperatur oder im Kühlschrank aufbewahrt. Am anderen Tage wurde das Präcipitat abcentrifugirt und das Anaphylatoxin zur Injection verwandt.

Die Wirkungen auf die Temperatur von Meerschweinchen bestanden, wie ich in Bestätigung der Angaben Friedberger's feststellen konnte, bei grösseren Mengen in Temperaturabfall, bei geringeren in Temperaturanstieg. Ein Beispiel aus meinen Versuchen sei hier wiedergegeben.

Temperatur nach Stunden	Intraperitoneale Injection von Anaphylatoxin			
	0,5 ccm	0,8 ccm	2,0 ccm	3,0 ccm
0	38,6	38,3	38,8	38,5
1/2	**39,6**	**40,8**	**37,3**	**36,2**
1	38,5	39,5	37,5	37,1
1 1/2	38,5	38,6	37,5	37,5
2	38,5	38,4	38,0	37,9

Das Charakteristische der Temperaturveränderungen nach intraperitonealer Anaphylatoxininjection besteht beim Meerschweinchen in ihrem raschen Eintreten und baldigen Abklingen. Das Maximum der Temperaturveränderung ist gewöhnlich schon nach einer halben Stunde erreicht, und nach $1^1/_2$—2 Stunden ist die Reaction vorüber, wobei zu bemerken ist, dass die Temperatur nach einem Anstieg im Allgemeinen schneller zur Norm zurückkehrt als nach einem Abfall.

2. Versuche am Kaninchen.

Auch in diesen Versuchen war die Anaphylatoxindarstellung die gleiche wie in den Meerschweinversuchen. Dabei erwies es sich im Princip als gleichgültig, ob zur Abspaltung des Anaphylatoxins aus dem Präcipität Complement aus Meerschweinserum oder aus Kaninchenserum verwandt wurde. Auch für die fiebererregende Wirkung bestand darin kein Unterschied, wobei natürlich durch Controlversuche festgestellt wurde, das Meerschweinserum an sich in den verwandten Mengen kein Fieber bei Kaninchen hervorruft. Verwendet man zur Anaphylatoxinabspaltung Kaninchenserum, so muss man entsprechend dem geringen Complementgehalte grössere Mengen (10—12 ccm) anwenden. Das Gleiche gilt für die nachher zu besprechenden Versuche am Hund, dessen Complementgehalt im Serum nahe der gleiche ist, wie der des Kaninchens. Bei der Auswerthung des Complementgehaltes in den Seris der hier be-



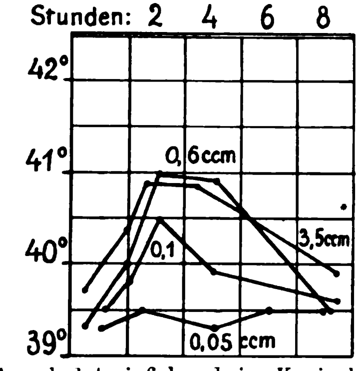
nutzten Thierarten gegenüber einem hämolytischen System erhielt ich folgende Werthe:

ccm Serum	Meerschwein	Kaninchen	Hund
0,4	+++	+++	+++
0,3	+++	+++	+++
0,2	+++	+++	+++
0,1	+++	++	+
0,08	+++	+	0
0,06	+++	0	0
0,04	+++	0	0
0,02	++	0	0
0,01	0	0	0

Es ergiebt sich hieraus ein etwa fünffach stärkerer Complementgehalt des Meerschweinserums als des Kaninchen- und Pferdeserums.

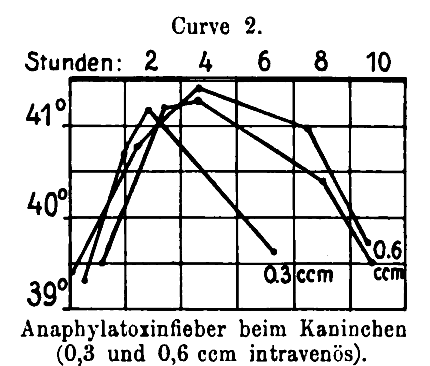
Zunächst suchte ich die optimale Anaphylatoxinmenge zur Erzeugung von Fieber bei Kaninchen festzustellen. Das Ergebniss dieser Versuche veranschaulichen die beifolgenden Temperaturcurven (die eingeschriebenen Zahlen bedeuten Cubikcentimeter Anaphylatoxin).

Curve 1.



Anaphylatoxinfieber beim Kaninchen.

Curve 2.



Anaphylatoxinfieber beim Kaninchen (0,3 und 0,6 ccm intravenös).

Demnach bleibt 0,05 ccm Anaphylatoxin wirkungslos, 0,1 ccm erzeugt einen deutlichen, 0,6—3,5 ccm einen starken Anstieg der Temperatur.

Schon diese Curven zeigen den charakteristischen Verlauf des Fiebers nach intravenöser Anaphylatoxininjection bei Kaninchen, das sich von dem bei Meerschweinchen wesentlich unterscheidet. Der gleiche Versuch zeigte sich in zahlreichen anderen Versuchen, von denen ich nur 3 Curven hier reproducire (s. Curve 2).

Während bei Meerschweinchen die Temperaturveränderungen nach $^{1}/_{2}$ Stunde am ausgesprochensten waren und dann schnell abklangen, erreicht das Anaphylaxiefieber bei Kaninchen seinen Höhepunkt erst in der 2.—4. Stunde und ist erst in der 6.—10. Stunde völlig abgeklungen. Nach der Injection kleinerer Mengen kehrt die Temperatur eher zur Norm zurück als nach grösseren Mengen.

Die stärkere Wirkung der intravenösen Einverleibung gegenüber der intraperitonealen zeigt sich namentlich bei weniger wirksamen Anaphylatoxinen. Als Beleg sei hier ein Versuch angeführt, der zeigt, dass ein schwach pyrogenes Anaphylatoxin nur bei intravenöser Injection Fieber macht, nicht dagegen bei intraperitonealer.

Stunde	Kaninchen 28	Anaphylatoxin-injection	Kaninchen 29	Anaphylatoxin-injection
0	38,9	2 ccm intravenös	38,6	2 ccm intravenös
1	39,4		39,5	
2	40,0		39,9	
3	40,5		40,5	
4	40,3		40,1	
5	40,2		40,0	
6	40,1	3 ccm intraperitoneal	39,9	3 ccm intravenös
7	40,0		40,5	
8	38,9		40,5	
9	38,8		40,4	

Das Ergebnis dieser Versuche besteht aber darin, dass Anaphylatoxin auch bei Kaninchen ebenso wie bei Meerschweinchen in geeigneten Mengen Fieber hervorruft. Jedoch unterscheidet sich das Anaphylatoxinfieber der Kaninchen von dem der Meerschweinchen dadurch, dass es langsam ansteigt und später abklingt. Die intravenöse Injection erweist sich als wirksamer als die intraperitoneale.

3. Versuche am Hunde.

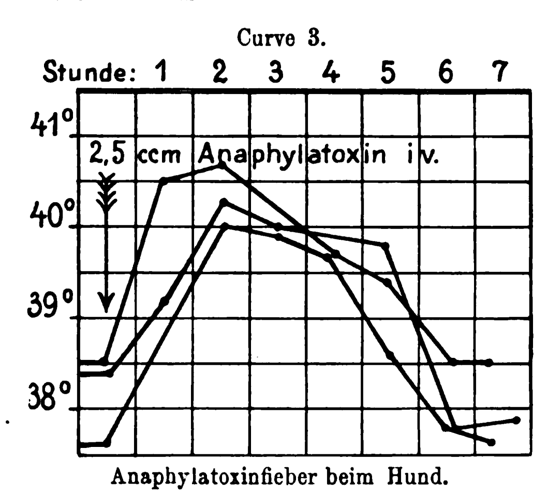
Besonders schön lässt sich die pyrogene Wirkung des Anaphylatoxins am Hunde demonstriren. Auch hier ist es vollkommen gleichgültig, ob man zur Herstellung des Anaphylatoxins das Complement des Meerschweinserums oder das des Hundeserums nimmt. Von den drei beifolgend reproducirten Fiebercurven sind zwei mit Anaphylatoxin aus Meerschweinchencomplement, die dritte mit solchem aus Hundecomplement gewonnen. Die grosse Curve des zweitägigen Versuches ist dagegen nur mit Anaphylatoxin aus Hundecomplement gewonnen. Die Mengenverhältnisse sind entsprechend dem von mir austitrirten Complementgehalt des Hundeserums (vgl. die Tabelle bei den Kaninchenversuchen), der 5mal schwächer ist als der des Meerschweinchenserums, die gleichen wie bei den Kaninchenversuchen.

Die Injection geschah stets intravenös, entweder in die Ohrvenen, wenn diese sichtbar waren, oder in die Vena saphena. Dabei erwies es sich mir sehr oft namentlich bei dunkelgefärbtem Anaphylatoxin als vortheilhaft, zunächst nur die Hohlnadel in die Vene einzustossen und erst, wenn das abtropfende Blut die richtige Lage der Nadel anzeigte, die Spitze anzusetzen und zu injiciren.

Es gelang auf diese Weise mit grosser Regelmässigkeit bei Hunden Temperatursteigerungen bis zu 41,0 zu erzielen. Den Verlauf derselben zeigen die beifolgenden Curven (s. Curve 3). Der Temperaturanstieg beginnt bereits in der ersten Stunde, erreicht jedoch ähnlich wie in den

Kaninchenversuchen erst in der 2. Stunde sein Maximum und fällt dann langsam bis zur 6. Stunde ab.

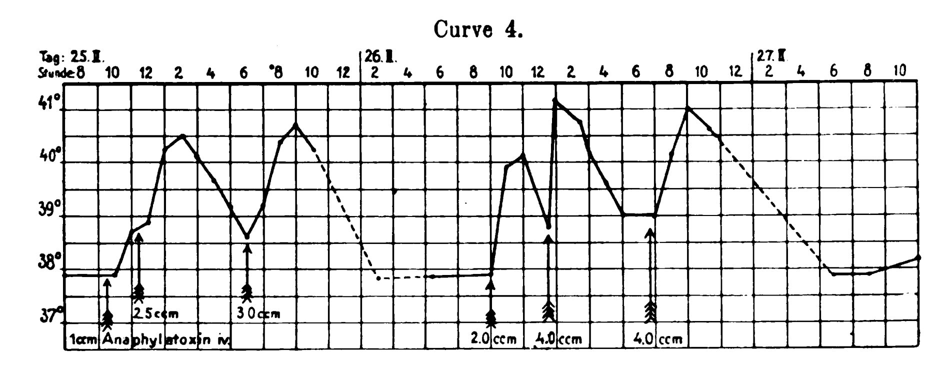
Curve 3.



Anaphylatoxinfieber beim Hund.

Ich untersuchte daraufhin den Einfluss verschiedener aufeinanderfolgender Anaphylatoxininjectionen auf die Temperatur, um eine über mehrere Tage sich erstreckende Fiebercurve zu erhalten. Dabei nahm ich die folgenden Anaphylatoxininjectionen bald im Anstieg, bald im Abfall, bald nach der Rückkehr zur normalen Temperatur vor und erzeugte dabei jedesmal einen erneuten Fieberanstieg, wie die beifolgende Curve eines solchen Versuches zeigt.

Curve 4.



Es gelingt also auch mit Injectionen von künstlich im Reagensglase hergestelltem Anaphylatoxin, ebenso wie Friedberger es für die aktive Anaphylaxie gezeigt hat, jede beliebige Form der Fiebercurve experimentell zu erzeugen.

Worauf beruhen nun die Unterschiede im Verlauf des Anaphylatoxinfiebers bei Meerschweinchen auf der einen und bei Kaninchen und Hunden auf der anderen Seite? Die nächstliegende Erklärung für das schnellere Aufhören der Anaphylatoxinwirkung beim Meerschweinchen ist zweifellos die, dass das Anaphylatoxin im Meerschweinchenorganismus schneller unwirksam gemacht wird. Nun wissen wir, dass das gleiche Complement, welches das Anaphylatoxin als Zwischenproduct der parenteralen Eiweissspaltung bildet, es auch

weiter abbaut zu ungiftigen und unwirksamen Spaltproducten. Ich selbst konnte mich bei meinen Versuchen davon überzeugen, dass aus demselben Präcipitat bei einstündiger Bebrütung mit Complement ein stark fiebererregendes und bei mehrstündiger Bebrütung ein absolut unwirksames Anaphylatoxin gewonnen wurde.

Nun enthält aber das Serum des Meerschweinchens, wie ich festgestellt habe, 5 mal mehr Complement als das des Kaninchens und Hundes. Daher wird das Meerschweinchen im Stande sein, das Anaphylatoxin in sehr viel kürzerer Zeit abzubauen und damit unwirksam zu machen als das Kaninchen und der Hund. Hieraus erklärt sich sowohl der weniger hohe Fieberanstieg als auch das raschere Abklingen des Anaphylatoxinfiebers beim Meerschweinchen ebenso wie der höhere Fieberanstieg und das spätere Abklingen derselben beim Kaninchen und Hunde.

III. Der Einfluss des Histamins (β-Imidazolyläthylamins) auf die Temperatur bei Meerschweinchen und Kaninchen.

Seitdem zuerst Berger und Dale (10) auf die Aehnlichkeit des Vergiftungsbildes und des Obductionsbefundes bei der Anaphylaxie mit dem bei der Vergiftung mit Histamin hingewiesen haben, ist eine ausgedehnte Controverse über die Identität des Histamins mit dem anaphylaktischen Gift entstanden.

Die Aminobase Histamin (β-Imidazolyläthylamin) ist zuerst von Ackermann (16) durch Fäulniss aus dem Histidin (α-Amido-β-imidazolylpropionsäure) dargestellt worden. Sie ist identisch mit dem Ergotoxin (Dale) und ist auch nach der Angabe von Biedl (11) als Eiweissabbauproduct im Organismus sowie in verschiedenen Organextracten nachgewiesen worden.

Die Wirkungen des Histamins bestehen in Blutdrucksenkung mit gleichzeitiger Steigerung des Druckes in der Lungenarterie, Gefässerweiterung in den peripheren Organen (unabhängig von dem sympathischen Neuron), Bronchialmuskelkrampf und Lungenblähung mit multiplen subpleuralen Ecchymosen (bei Katzen und Meerschweinchen). Aus dieser weitgehenden Aehnlichkeit mit dem Syndrom des anaphylaktischen Shocks schlossen H. Pfeiffer (12), Biedl und Kraus (13) und Aronson (14) auf eine Identität des Histamins mit dem anaphylaktischen Gift.

Friedberger und Moreschi (15) deckten jedoch wesentliche Differenzen zwischen dem Histamin und dem Anaphylatoxin auf. Sie zeigten, dass das Anaphylatoxin zwar in saurer Lösung hitzebeständig ist, in alkalischer Lösung jedoch sehr schnell zerstört wird, während das Histamin sowohl in alkalischer wie in saurer Lösung hitzebeständig ist. Ferner wird Anaphylatoxin durch normales Serum, sowie durch längere Sonnenbelichtung unwirksam gemacht, Histamin dagegen nicht. Auch im Symptomencomplex bei der Einverleibung in den Meerschweinchenorganismus treten Unterschiede der Histaminwirkung gegenüber der des Anaphylatoxins auf, wie Friedberger und Lura (17) feststellten, da Histamin keine Verzögerung der Blutgerinnung, keine

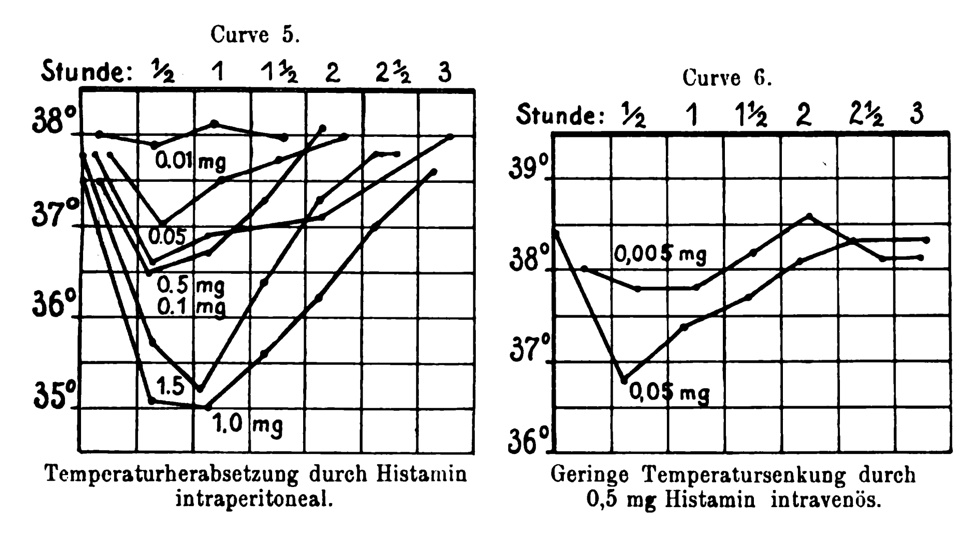


Complementverarmung, kein Fieber, keine Nekrosen bei subcutaner Injection und keine Antianaphylaxie bewirkt.

Das von mir in meinen Versuchen benutzte Histamin war das von der Firma Hoffmann-Laroche unter dem Namen „Imido" in 1 prom. Lösung zu wissenschaftlichen Zwecken hergestellte Präparat. Die Versuche wurden an Meerschweinchen und Kaninchen ausgeführt.

1. Versuche an Meerschweinchen.

Bei intraperitonealer Einverleibung von 0,05—1,5 mg Histamin trat bei Meerschweinchen eine ausgesprochene Temperatursenkung auf, die in $^1/_2$—1 Stunde ihren tiefsten Stand erreichte und nach 2—3 Stunden abgeklungen war. Dosen von $^1/_{100}$ mg und darunter liessen die Temperatur unbeeinflusst. In der folgenden Tabelle sind sechs solcher Curven reproducirt, die eingeschriebenen Zahlen bedeuten Milligramme Histamin.



Temperaturherabsetzung durch Histamin intraperitoneal.

Geringe Temperatursenkung durch 0,5 mg Histamin intravenös.

Eine Fieberwirkung bei intraperitonealer Injection kleinerer Dosen konnte ich dagegen niemals beobachten, obwohl ich bis herab zu $^1/_{10000}$ mg auswerthete.

Bei intravenöser Injection des Histamins fand ich die Dosis letalis minima zu $^1/_{10}$ mg. Der Tod trat in 3 Minuten unter Krämpfen ein. Der Sectionsbefund war der typische: Maximale Lungenblähung und zahlreiche subpleurale Ecchymosen.

Untertödtliche Dosen bewirkten eine Temperatursenkung, die jedoch geringer war, als die nach intraperitonealer Injection, im Uebrigen aber einen ähnlichen Verlauf zeigte. Am ausgesprochensten war sie bei der halben tödtlichen Dosis ($^1/_{20}$ mg), während $^1/_{200}$, $^1/_{1000}$, $^1/_{2000}$ und $^1/_{10000}$ mg die Temperatur ebenso wie bei der intraperitonealen Injection völlig unbeeinflusst liessen (s. Curve 6).

Es ergiebt sich also aus diesen Versuchen die Verschiedenheit des Histamins und des Anaphylatoxins. Während Anaphylatoxin in grossen Mengen bei Meerschweinchen intensiven Temperatursturz, in kleinen Mengen dagegen Fieber erzeugt,

bewirkt Histamin in untertödtlichen Mengen zwar auch eine mässige Temperatursenkung, lässt jedoch in kleineren Mengen die Temperatur unbeeinflusst.

2. Versuche an Kaninchen.

Bei Kaninchen zeigte das Histamin, intravenös injicirt, keinen eindeutigen Einfluss auf die Temperatur. Ich habe diese Versuche, die sich auf 20 Injectionen von 0,001—3,0 mg erstrecken, in einer Tabelle zusammengestellt. Es geht daraus hervor, dass wohl hin und wieder Temperaturen über 40° gemessen wurden, einmal die Höchsttemperatur von 40,5°, dass sich aber irgend eine regelmässige Beziehung zwischen dem Verhalten der Temperatur und der injicirten Histaminmenge nicht feststellen liess. Ich habe sogar Kaninchen beobachtet, die an einem Tage eine solche leichte Erhöhung der Temperatur über 40° zeigten und an einem anderen Tage bei der Injection der gleichen Menge Histamin ihre Temperatur nicht veränderten.

Wirkung des Histamins auf die Temperatur bei Kaninchen.

Temperat. nach Stunden	Intravenös injicirtes Histamin in mg																			
	0,001	0,005	0,01	0,01	0,05	0,05	0,1	0,1	0,2	0,5	0,5	0,5	0,5	0,8	1,0	1,0	1,0	1,0	1,5	[illegible]
0	39,4	39,8	39,5	38,6	39,3	40,0	39,4	39,7	39,2	38,9	39,3	39,7	39,8	39,4	39,7[1]	38,9	39,6	39,2	38,9	39.
1/2	39,2	39,2	39,3	39,2	39,2	39,9	39,6	40,1	38,9	38,6	39,8	40,0	40,0	38,8	40,2	39,3	39,4	39,7	39,1	39.
1	39,3	39,4	39,0	39,6	39,1	39,7	40,0	40,1	39,2	38,8	39,8	40,0	40,5	38,7	40,1	39,6	39,4	40,0	39,2	—
1 1/2	39,0	39,7	39,5	39,5	38,5	40,0	39,8	39,8	39,2	38,9	40,1	40,0	39,6	38,9	39,5	39,4	39,1	39,6	39,4	—
2	39,5	39,3	39,0	38,9	38,9	39,7	—	39,2	39,2	39,0	—	—	39,3	38,6	39,5	—	—	—	39,0	—
2 1/2	39,3	39,7	—	—	38,7	—	—	—	—	—	—	—	—	39,0	—	—	—	—	—	—
3	39,7	39,5	—	—	38,9	—	—	—	—	—	—	—	—	39,3	—	—	—	—	—	—

1) Sofort nach der Injection schreit das Thier und bekommt einige krampfartige Zuckungen, erholt s jedoch nach einigen Minuten.

2) Sofort nach der Injection Schreikrämpfe, dann legt sich das Thier auf die Seite, schnappt in grösse Intervallen tief nach Luft (grosse Athmung). Trotz künstlicher Athmung tritt Athemstillstand nach 2—3 Minut Herzstillstand nach 4—5 Minuten ein. Temperatur nach dem Tode 39,5°. Sectionsbefund: Starke Lunge blähung. Herz in Diastole. Blutgerinnung normal.

Demnach unterscheidet sich auch beim Kaninchen die Wirkung des Histamins von der des Anaphylatoxins wesentlich: während das letztere mit grosser Regelmässigkeit Fieber hervorruft, hat das erstere keinerlei specifischen Einfluss auf die Temperatur. Auch die bei Meerschweinchen gefundene Temperaturerniedrigung nach Injection untertödtlicher Dosen fehlt bei Kaninchen.

IV. Der Einfluss von Organextracten auf die Temperatur von Kaninchen.

Cesa-Bianchi (18) hat als Erster die hochgradige Giftigkeit normaler arteigener Organextracte gefunden, und dieser Befund ist von allen Nachuntersuchern (Kraus und Volk, Roger, Blaizot, Gley, Dold, Ogata, Aronson, Friedberger, Izar und Patané, Leo Loeb, Bauer und Wüsthoff, Busson, Stühmer u. A.) bestätigt worden. Namentlich wirken giftig die wässerigen Extracte aus den Lungen, den

lymphatischen Organen (Lymphknoten, Appendix), den Drüsen mit innerer Secretion, weniger giftig die Extracte aus Hoden und Nieren, und am wenigsten die aus Muskel, Herz und Leber [Aronson (19)]. Am empfindlichsten für diese Giftwirkung ist das Kaninchen, weniger empfindlich das Meerschweinchen. Arteigene Organextracte wirken giftiger als artfremde. Der Tod der Thiere tritt nach der intravenösen Injection schon bei sehr geringen Dosen (0,05 ccm Lungenextract), nach intraperitonealer erst bei 10mal grösserer Dosis ein, und zwar in Folge von ausgedehnter intravasculärer Thrombenbildung. Lungenblähung tritt nicht ein. Daher wird die von einigen Autoren [Bauer und Wüsthoff (20)] angenommene Identität mit der Anaphylaxie von der Mehrzahl der Untersucher abgelehnt. Die toxische Substanz entstammt nach der Ansicht von Dold und Ogata (21) der Gewebslymphe, und zwar bildet sie sich in Organen mit lebhaft functionirenden Zellen besonders reichlich. Durch Zusatz von frischem Serum [Dold (22)] oder durch Calciumchlorid [Izar und Patané (23)] lassen sich die Organextracte in vitro entgiften, und zwar werden dabei die thrombokinetischen Substanzen der Extracte unwirksam gemacht [Leo Loeb (24)]. Im Gegensatz zu den wässerigen Extracten erweisen sich methyl-, äthylalkoholische und Acetonextracte als ungiftig [Izar und Patané (23), Stühmer (25)]. Friedberger (26) fand neben dem in Folge der Blutgerinnung tödtlichen Extractgift noch ein weiteres Gift in den Extracten auch aus solchen Organen, die kein intravenös tödtlich wirkendes Gift lieferten. Dieses zweite Gift liess sich durch seine Wirkung auf den isolirten Darm nachweisen.

Ueber die Wirkung der Organextracte auf die Temperatur liegen nur spärliche, einander zum Theil widersprechende Beobachtungen vor. So fand Perussia (27) kleinere Mengen wirkungslos, während grössere Temperatursenkung erzeugten, während Izar (28) bei kleineren Dosen Temperaturanstieg, bei grösseren Temperatursenkung beobachtete. Aronson (19) dagegen sah nur bei Meerschweinchen Temperaturabfall nach untertödtlichen Dosen, während bei Kaninchen die Temperatur unbeeinflusst blieb.

Ich habe bei meinen Versuchen die Organextracte in der Weise hergestellt, dass ich frische Kaninchenlungen mit physiologischer Kochsalzlösung auswusch, um sie möglichst blutleer zu erhalten, und dann nach Zerkleinern mit der Schere und Verreiben mit Meersand mit Kochsalzlösung durchschüttelte und extrahirte. Das filtrirte Extract wurde auf Eis aufbewahrt und gelangte seiner begrenzten Haltbarkeit wegen möglichst bald zur Verwendung.

Die Wirkung auf die Temperatur war nun bei den verschiedenen Organextracten verschieden stark ausgesprochen; sehr ausgesprochen waren die Veränderungen der Temperatur jedenfalls nicht und mit den durch Anaphylatoxin zu erzielenden in keiner Weise vergleichbar. Immerhin konnte ich bei geringeren Extractdosen geringen Temperaturanstieg, doch nicht über 40,3°, bei untertödtlichen Mengen Temperaturabfall, doch nicht unter 37,0°, finden. Den Verlauf der Temperaturveränderungen zeigt die Tabelle.



Temperatur nach	ccm Lungenextract (1 : 10) intravenös					
	0,005	0,01	0,05	0,1	0,4	0,5
0 Stunde	39,2	38,6	38,9	39,5	39,0	† [1])
1/2 Stunde	39,8	38,6	39,4	39,0	**37,3**	—
1 Stunde	39,8	39,1	**40,3**	39,1	38,0	—
1 1/2 Stunden	39,4	38,3	39,3	39,3	38,6	—
2 Stunden	39,3	38,5	39,0	39,3	39,0	—

1) Tod sofort nach der Injection an ausgedehnten Thrombosirungen der grossen Gefässe.

Jedenfalls ist die Parallelität in der Wirkung der Organextracte und des anaphylaktischen Giftes auf die Temperatur bei Kaninchen nur eine sehr geringe. Vielmehr deutet gerade der Unterschied in der ausgesprochenen Wirkung des anaphylaktischen Giftes bei der activen Anaphylatie wie beim Anaphylatoxin auf die Temperatur und die geringfügige Wirkung der Organextracte ebenso wie die Verschiedenheit in dem anatomischen Substrat des Vergiftungsvorganges auf eine grundlegende Verschiedenheit beider Processe.

V. Die Wirkung von Pepton auf die Temperatur von Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden.

Krehl und Matthes (29) haben zuerst die Wirkung von Deuteroalbumosen auf die Temperatur untersucht und dabei festgestellt, dass kräftige, nicht hungernde Kaninchen auf die subcutane Injection von 0,3 g Deuteroalbumose mit heftigem Fieber antworten. Das nach Injection von Pepton auftretende Fieber hat seitdem in der Fieberlehre eine grosse Rolle gespielt; man hat sogar geglaubt, das Pepton als das eigentliche fiebererregende Agens bei der Infection ansehen zu können, umsomehr als Krehl und Matthes auch im Harne Fiebernder die Albumosen gefunden hatten.

Eine weitere Stütze erhielt die Auffassung von der Bedeutung des Peptons als eines intermediären Eiweissspaltproductes beim parenteralen Eiweissabbau durch die von Biedl und Kraus (30) gefundene Aehnlichkeit des Symptomenbildes bei der Anaphylaxie und der Peptonvergiftung. Trotz der Einwände von Friedberger, H. Pfeiffer u. A. halten die Wiener Forscher doch an der Vorstellung fest, dass anaphylaktischer Shock und Peptonvergiftung identisch sind.

Es musste daher interessiren, Untersuchungen über den Einfluss des Peptons auf die Temperatur anzustellen, da man bei der Aehnlichkeit zwischen Pepton und anaphylaktischem Gift ja auch ähnliche Wirkungen auf die Temperatur erwarten konnte. Ich benutzte zu diesen Versuchen das im chemischen Laboratorium der Klinik auch sonst gebrauchte Witte-Pepton.

Die Versuche an Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen ergaben jedoch übereinstimmend, dass das Pepton in kleinen Mengen keine Einwirkung auf die Temperatur hat, während es in grossen Mengen nur zu einer geringen Temperaturherabsetzung führt.



Ich gebe zunächst einen Versuch an Meerschweinchen wieder, denen 0,1, 0,3, 0,5 und 1,0 g Pepton subcutan injicirt worden waren.

Wirkung des Peptons auf die Temperatur von Meerschweinchen.

Temperatur nach	Subcutane Injection von Pepton			
	0,1 g	0,3 g	0,5 g	1,0 g
0 Stunde	37,1	38,0	37,6	37,9
1/2 Stunde	37,8	37,8	36,4	35,8
1 Stunde	37,6	37,6	36,8	34,5
1 1/2 Stunden	37,9	37,6	36,3	35,0
2 Stunden	37,9	37,9	37,3	36,5

Das Ergebniss dieses Versuches an Meerschweinchen zeigt also, dass Pepton in grossen Mengen eine erhebliche Temperatursenkung verursacht. Solche Mengen von 1 g Pepton auf Trockensubstanz bezogen sind aber viel zu gross, als dass sie bei der Anaphylaxie, bei der ja kaum mehr wägbare Mengen von Eiweiss auf Trockensubstanz bezogen zur Auslösung des anaphylaktischen Temperatursturzes genügen, in Betracht kommen könnten. Vielmehr ist die Wirkung des anaphylaktischen Giftes und des Peptons auf die Temperatur der Versuchsthiere eine grundverschiedene. Bei den Mengen, die man wählen muss, um einigermaassen vergleichbare Werthe zu bekommen, fehlt beim Pepton jede Wirkung auf die Temperatur, vor Allem jede Fieberwirkung. Wenn andere Autoren bei subcutaner Injection Fieber bekommen haben, so liegt das sehr wahrscheinlich an der Unreinheit des Präparates. Es ist sogar nicht ausgeschlossen, dass die Temperatursenkung bei Injection sehr grosser Peptonmengen nicht auf das Pepton an sich, sondern auf Beimengungen von anderen, tiefer stehenden Abbauproducten des Eiweisses zu beziehen ist.

Das gleiche Ergebniss hatten Versuche am Kaninchen, wie die beifolgende Tabelle zeigt.

Wirkung des Peptons auf die Temperatur von Kaninchen.

Temperatur nach	Subcutane Injection von Pepton				
	0,1 g	0,5 g	1,0 g	3,0 g	5,0 g
0 Stunde . . .	39,0	38,9	39,3	38,5	38,9
1/2 Stunde . . .	39,2	38,8	39,3	37,8	38,0
1 Stunde . . .	39,2	39,1	39,0	37,4	37,2
1 1/2 Stunden . . .	39,0	39,0	39,1	37,4	37,2
2 Stunden . . .	39,3	39,0	39,4	37,6	37,6

Es sei ausdrücklich bemerkt, dass die Thiere nicht hungerten, sondern in gutem Ernährungszustand waren und auf Anaphylatoxininjection fieberten.

Bei Kaninchen ist die Wirkung des Peptons auf die Temperatur bei Dosen bis zu 1 g gleich Null. Erst ganz enorme Dosen von 3—5 g bewirken eine ganz geringfügige Temperatur-



erniedrigung. Auch intravenöse Peptoninjectionen gaben das gleiche Ergebniss.

Schliesslich habe ich auch bei Hunden die Wirkung des Peptons auf die Temperatur untersucht, und zwar bei Hunden, die auf Anaphylatoxin einen mehrstündigen Temperaturantieg bekamen. Ich habe das Pepton auch intravenös angewandt, ohne Fieber zu bekommen.

Wirkung des Peptons auf die Temperatur beim Hunde.

Temperatur nach	Subcutane Injection von Pepton			
	0,5 g	1,0 g	2,0 g	5,0 g
0 Stunde	38,4	38,3	38,2	38,4
1 Stunde	38,4	37,9	37,4	37,3
2 Stunden	38,3	38,2	38,8	38,2

Demnach ist auch beim Hunde, ebenso wie beim Kaninchen und Meerschweinchen, die Wirkung des Peptons auf die Temperatur von der des Anaphylatoxins und des anaphylaktischen Giftes bei der activen und passiven Anaphylaxie grundverschieden, da das Pepton weder in kleineren Mengen Fieber noch in grösseren starken Temperatursturz hervorruft. Diese Verschiedenheit zwischen Peptonwirkung und Anaphylaxiewirkung kann als ein weiteres Argument gegen die Identität der bei beiden Vorgängen maassgebenden Substanzen angeführt werden.

Zusammenfassung.

1. Bei der activen Anaphylaxie sowohl wie bei der Anaphylatoxinwirkung gehen die eigentliche anaphylaktische Wirkung und die Wirkung auf die Temperatur miteinander parallel: Grosse Mengen führen zum Tode, untertödtliche Mengen zum Temperatursturz und noch kleinere Mengen zu Fieber.
2. Durch intraperitoneale Injectionen von Anaphylatoxin kann man bei Meerschweinchen Temperaturanstieg erzielen. Das Charakteristische dieses Temperaturanstieges liegt in seinem raschen Eintreten und baldigen Abklingen.
3. Das durch intravenöse Anaphylatoxininjection bei Kaninchen erzeugte Fieber erreicht seinen Höhepunkt in der 2.—4. Stunde und ist erst in der 6.—10. Stunde abgeklungen.
4. Beim Hunde verläuft das Anaphylatoxinfieber ähnlich wie beim Kaninchen.
5. Die Unterschiede in den Fiebercurven nach Anaphylatoxininjection bei Meerschweinchen auf der einen Seite und bei Hunden und Kaninchen auf der anderen beruhen darauf, dass das Serum des Meerschweinchens etwa fünf Mal mehr Complement enthält als das des Hundes und Kaninchens und infolge des höheren Complementgehaltes das injicirte Anaphylatoxin schneller abbaut als das Serum des Hundes und Kaninchens.



6. Man kann durch die Dosirung und die Intervalle der Anaphylatoxininjectionen ebenso wie bei der activen Anaphylaxie durch die verschiedene Reinjection des Eiweisses experimentell jede Form der Fiebercurve erzeugen.
7. Histamin (β-Amidazolylaethylamin) bewirkt bei intraperitonealer Einverleibung von 0,05—1,5 mg bei Meerschweinchen Temperaturabfall. Bei intravenöser Injection tritt bei Dosen von etwa $^1/_{10}$ mg der Tod ein; untertödtliche Dosen bewirken auch Temperaturabfall, jedoch weniger ausgeprägt als bei der intraperitonealen Injection. Von der Anaphylaxie unterscheidet sich die Histaminwirkung durch das Fehlen der Temperatursteigerung bei der Injection kleinerer Mengen.

   Bei Kaninchen ist die Dosis letalis minima bei intravenöser Injection etwa 3 mg. Die Temperatur von Kaninchen wird weder durch grosse noch durch kleine Dosen von Histamin irgendwie gesetzmässig beeinflusst.
8. Organextracte bewirken bei intravenöser Injection bei Kaninchen nur wenig ausgesprochene Veränderungen der Temperatur: in kleinen Mengen geringen Temperaturanstieg, in untertödtlichen Mengen geringen Temperaturabfall. Ebenso ist auch der Sectionsbefund (multiple Thrombosen) bei der Vergiftung durch Organextracte von dem bei der Anaphylaxie vollkommen verschieden.
9. Reines Pepton (Witte) erzeugt weder bei Meerschweinchen noch bei Kaninchen noch bei Hunden Fieber. Grosse Mengen von 1 resp. 3 und 5 g subcutan injicirt, erzeugen geringen Temperaturabfall. Diese Verschiedenheit zwischen der Wirkung des Peptons und der Anaphylaxie auf die Temperatur spricht gegen die Identität der beiden Vorgängen zu Grunde liegenden Substanzen.

Literatur.

I. Anaphylaxie und Fieber.

1) Fr. Kraus, Fieber und Infection in v. Noorden's Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Bd. 1.
2) E. Friedberger, Anaphylaxie. Fortschritte der deutschen Klinik. Suppl. 1911. Ferner: Naturforscherversammlung Königsberg 1910. Berliner klin. Wochenschr. 1910. No. 42. Münchner med. Wochenschr. 1910. No. 50. Deutsche med. Wochenschr. 1911. No. 11 (Verein f. innere Medicin). — Friedberger und Mita, Zeitschr. f. Immun. 1911. Bd. 10. H. 1.
3) Krehl, Arch. f. exper. Pathol. 1895. Bd. 35. S. 222.
4) H. Pfeiffer, Wiener klin. Wochenschr. 1905. No. 18. 1907. No. 8/9. Zeitschr. f. Hygiene. 1907. Bd. 56.
5) v. Pirquet und Schick, Die Serumkrankheit.
6) E. Leschke, Congress f. innere Medicin. Wiesbaden 1913.
7) Thiele und Embleton, Zeitschr. f. Immun. 1913. Bd. 18.
8) Moreschi und Golgi, Policlinico, Sez. medic. 1912. Bd. 19. p. 431.
9) Lura, Zeitschr. f. Immun. 1912. Bd. 12. H. 4.

II. Histamin.

10) Barger und Dale, Journ. of Physiol. 1910. Vol. 41. p. 449.
11) Biedl, Innere Secretion. 1912. Bd. 1.
12) H. Pfeiffer, Zeitschr. f. Immun. 1910. Bd. 10.
13) Biedl und Kraus, Deutsche med. Wochenschr. 1911.
14) Aronson, Berliner klin. Wochenschr. 1912.
15) Friedberger und Moreschi, Ebenda. 1912. No. 16.
16) Ackermann, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1910. Bd. 65. S. 504.
17) Friedberger und Lura, Berliner klin. Wochenschr. 1912. No. 21. Verhandl. d. Berliner mikrobiol. Gesellsch.

III. Organextracte.

18) Cesa-Bianchi, Revue de médec. 1912. T. 32. p. 469. Literatur.
19) Aronson, Berliner klin. Wochenschr. 1913. No. 6.
20) Bauer und Wüsthoff, Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 894.
21) Dold und Ogata, Zeitschr. f. Immun. 1912. Bd. 13. S. 667.
22) Dold, Ebenda. 1913. Bd. 16. S. 475.
23) Jzar und Patané, Ebenda. 1912. Bd. 14. S. 448.
24) Leo Loeb, Ebenda. 1912. Bd. 12. S. 139.
25) Stühmer, Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 2123.
26) Friedberger, Berliner klin. Wochenschr. 1913. No. 2. Discussion in der Berliner mikrobiol. Gesellsch.
27) Perussia, Pathologica. 1912. Vol. 4. p. 616.
28) Jzar, Biochem. e terap. experim. 1913. Vol. 4. p. 175. Zeitschr. f. Immun. 1913. Bd. 16. S. 557.

IV. Pepton.

29) Krehl und Matthes, Arch. f. exper. Pathol. 1897. Bd. 38. S. 284. 1898. Bd. 40. S. 430.
30) Biedl und Kraus, Wiener klin. Wochenschr. 1910. No. 11. 1911. No. 11.



XI.

Aus der II. med. Universitäts-Klinik der Königl. Charité zu Berlin
(Director: Geh.-Rath Prof. Dr. Fr. Kraus).

Ueber den Einfluss des Zwischenhirns auf die Wärmeregulation.

Von

Dr. **Erich Leschke.**

(Mit 8 Abbildungen und 2 Curven im Text.)

Seitdem im Jahre 1885 Richet (1) nach Verletzungen des Vorderhirns und gleichzeitig Aronsohn und Sachs (2) nach Einstich in das Corpus striatum eine Steigerung der Körpertemperatur gefunden haben, ist die Frage nach dem Einfluss des Gehirns auf die Wärmeregulation der Warmblüter der Gegenstand einer grossen Reihe von Untersuchungen geworden. Die Localisation des thermogenetischen Centrums schien zwar durch die Versuche von Aronsohn und Sachs dahin aufgeklärt zu sein, dass nach Reizung des mittleren Theiles des in die Seitenventrikel hineinragenden freien Randes der Streifenhügel Hyperthermie eintritt, und dieser Befund wurde auch von den meisten Nachuntersuchern, wie Gottlieb (3), Hale White (4), Baginsky und Lehmann (5), Ito (6) und Girard (7), festgestellt. Allein schon Girard (8) berichtete wenige Jahre darauf über Versuche, in denen er ausser dem genannten Centrum im Streifenhügel eine Reihe anderer thermogenetisch wirksamer Punkte fand, die sowohl an der lateralen Wand des Seitenventrikels im Nucleus caudatus wie an der medialen Wand des Thalamus opticus, Septum pellucidum und Corpus callosum lagen. Auch Ott (9) findet ausser dem Centrum von Sachs und Aronsohn noch drei andere kurz am vorderen Ende des Streifenhügels, am vorderen Ende des Sehhügels und zwischen Seh- und Streifenhügel. Auch Hale White (10) erhielt ausser bei Verletzung des Streifenhügels auch bei Verletzung der anliegenden Theile des Septum pellucidum und des Hirnschenkels Hyperthermie. Das Vorhandensein thermogenetischer Centren oder Bahnen im vorderen medialen Ende des Thalamus opticus wurde auch von Aisenstat (11) bestätigt, der bei Einstich in diesen Hirntheil Temperatursteigerung bis zu 43° erzielte, und ebenso von Steerath (12).

Wenn alle diese Autoren trotz der Verschiedenheit der Localisation doch stets anatomisch umschriebene Wärmecentren in den grossen Ganglien des Hirnstammes annehmen, kommen Jacobj und Roemer (13) auf Grund ihrer Versuche zu einer völligen Ablehnung eines anatomisch



umgrenzten wärmeregulirenden nervösen Apparates. Sie fanden, dass alle Verletzungen, die die Seitenventrikel eröffnen und ihre Wand in einen Reizzustand versetzen, zur Hyperthermie führen. Namentlich nach Einbringen von Quecksilber in die Ventrikel und vor allem in das Infundibulum erzeugten sie eine sehr lange anhaltende Temperatursteigerung.

Auch Tigerstedt (14) und Luciani (15) lehnen die Annahme besonderer wärmeregulirender Centren ab und glauben vielmehr, dass das Nervensystem in seiner Gesammtheit den Wärmehaushalt leitet (durch die Centren der Muskeln, der Schweissdrüsen u. a.).

Da somit die Reizversuche nicht zu einer eindeutigen Festlegung eines wärmeregulirenden Centrums im Gehirne geführt hatten, versuchte man, dieses Ziel durch Ausschaltungsversuche zu erreichen.

Schon Goltz (16) berichtet von seinem grosshirnlosen Hund, dem auch die Streifenhügel und ein Theil der Sehhügel fehlten, dass seine Bluttemperatur in einem kalten Raum unter die Norm sank, und Dubois (17) fand nach der Abtragung der Streifenhügel und des Grosshirns bei Murmelthieren, Tauben und Kaninchen bei Intactbleiben der Sehhügel keine Störung der Wärmeregulation, wohl aber nach Ausschaltung des Mittelhirns. Auch Christiani (18) fand bei Kaninchen nach Ausschaltung der Streifenhügel normale Körpertemperatur, während nach der Entfernung der Sehhügel die Temperatur der operirten Thiere in der ersten Viertelstunde um 3—5° abfiel. Sawadowski (19) beobachtete bei Kaninchen und Hunden ein allmähliches Absinken der Körpertemperatur bei querer Durchtrennung des Hirnstamms in der Höhe der Streifenhügel, der Sehhügel und der Varolsbrücke. Bei unvollständiger Durchtrennung dagegen stieg die Temperatur in die Höhe. Auch Lewitzki (20) fand nach querer Durchtrennung des Hirnstamms zwischen Pons und Medulla oblongata Temperaturabfall.

Leider war die Lebensdauer der von letztgenannten Autoren operirten Thiere eine zu kurze, um bindende Schlüsse aus dem Verhalten ihrer Temperatur ziehen zu können.

Einen bedeutsamen Fortschritt in der Erkenntniss der Bedeutung der verschiedenen Theile des centralen Nervensystems für die Wärmeregulation brachten erst die Arbeiten der Heidelberger medicinischen Klinik. Schönborn (21) sowie Freund und Strasmann (22) zeigten, dass nach Durchtrennung des Brustmarks die Wärmeregulation, abgesehen von der Störung durch die Vasomotorenlähmung, erhalten bleibt, während sie nach Durchtrennung des unteren Halsmarks aufgehoben ist. Isenschmidt und Krehl (23) endlich fanden, dass Kaninchen ohne Vorder- und Zwischenhirn kein Wärmeregulationsvermögen mehr haben, sondern von der Aussentemperatur abhängig sind. Und zwar localisirten sie die für die Wärmeregulation wichtigen Theile neutral und median in die beiderseitigen mittleren und caudalen Theile des Zwischenhirns.

Meine eigenen Untersuchungen über den Einfluss des Zwischenhirns auf die Wärmeregulation der Warmblütler bedeuten nur



eine Fortführung der eben genannten Arbeiten mit einer veränderten Operationstechnik, die ich als Zwischenhirnstich bezeichnet habe[1]).

Während Isenschmidt und Krehl (23) nach breiter Trepanation des Schädels, Entfernung der Dura und Durchtrennung des Balkens das gesammte Zwischenhirn glatt durchtrennten, bin ich in einfacherer und schonenderer Weise vorgegangen. Als Versuchsthiere benutzte ich möglichst grosse und kräftige Kaninchen. Nach sagittaler Durchtrennung der Kopfhaut in der Ausdehnung etwa vom Tuber occipitale bis in die Nähe des hinteren Orbitalrandes und Abschaben des Periostes wird ein Trepan von ca. 1 cm Durchmesser zwischen Kranznaht und Lambdanaht in der Medianlinie des Schädels aufgesetzt. Bei der Trepanation muss man Sorge tragen, den Sinus longitudinalis möglichst nicht zu verletzen. Nach Herausheben der runden Knochenscheibe mit einer feinen Hakenpincette liegt die Dura frei. Man unterbindet darauf den Sinus longitudinalis am vorderen und hinteren Rande der Trepanöffnung durch Umstechen, durchtrennt die Dura in der Querrichtung und schiebt sie so weit zurück, dass das Gehirn frei liegt. Darauf drängt man mit einem feinen, stumpfen Instrument die beiden Hirnhemisphären auseinander und sticht mit einer dünnen, stumpfen Sonde etwas hinter der Mitte der Trepanöffnung zwischen beiden Hirnhemisphären senkrecht nach unten bis auf den Boden des Schädels. Sofort, nachdem man den knöchernen Widerstand fühlt, verschiebt man die Spitze der Sonde in transversaler Richtung nach rechts und links 1—2 mm, indem man immer den Contact mit der knöchernen Schädelbasis behält, und zieht dann die Sonde zurück. Da man bei diesem verbreiterten Einstich auch motorische und sensible Bahnen verletzt und das Thier infolgedessen heftige Zuckungen ausführt, ist es wichtig, dass der Assistent den Kopf des Thieres dabei ganz fest fixirt, um jede Nebenverletzung zu vermeiden. Die Durchtrennung der medianen Zwischenhirntheile zwischen Sehhügel und vorderem Vierhügel — also gerade an der Grenze zwischen Zwischen- und Mittelhirn, ist meist von einer mässig starken Blutung begleitet (da ich nicht wie Isenschmidt und Krehl vorher die gemeinsamen Carotiden beiderseits unterbinde), doch steht diese Blutung sehr bald nach Vernähen der Haut. Die Trepanationsöffnung halte ich offen, um Hirndruck zu vermeiden, und vernähe nun die Haut. Zum Schutze fixire ich einen fingerdicken Gazestreifen an den Fäden der Hautnaht.

Nach der Operation wurden die Thiere möglichst weich gebettet und in einem grossen Käfig bei Zimmertemperatur gehalten, damit sie bei den oft auf die geringsten Reize auftretenden heftigen Zuckungen keinen Schaden erlitten. In späteren Versuchen habe ich die Thiere in einem Wärmeschrank von 25—27° untergebracht.

Die meisten Thiere waren nach der Operation gelähmt und lagen auf der Seite, doch vermochten einige sich in hockender Stellung zu erhalten, und ein Thier, bei dem die Verletzung etwas weiter nach vorn gelegene Hirntheile (Thalamus opticus) getroffen und nur sehr geringe

1) Die erste Mittheilung meiner Versuche fand auf dem Congress für innere Medicin am 15. 4. 1913 in Wiesbaden statt. Vgl. E. Leschke, Untersuchungen über anaphylaktisches Fieber. Congressbericht 1913.



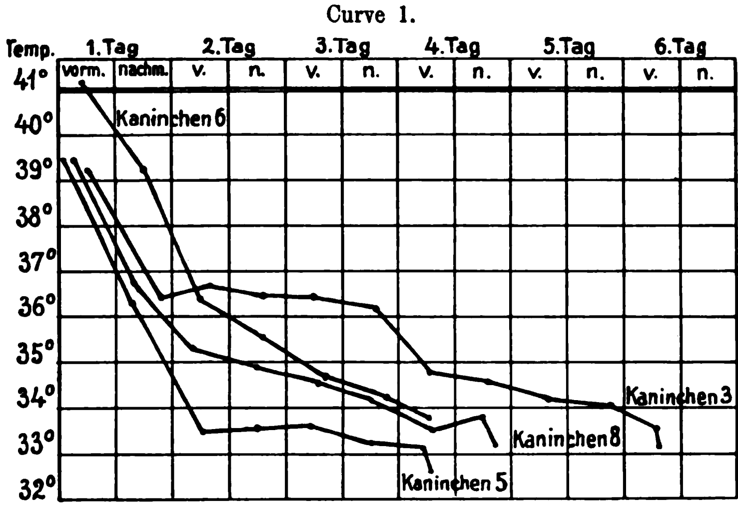
Ausdehnung angenommen hatte, vermochte sogar zu laufen und selbstständig zu schlucken.

Alle derartig operirten Thiere hatten ihr Wärmeregulationsvermögen eingebüsst.

Die normale Körpertemperatur der Kaninchen liegt zwischen 38° und 40°. Die Blutwärme der operirten Kaninchen betrug vor der Operation 39,1—39,7°, nur bei einem Thier, das künstlich inficirt war, betrug sie 41,2°. Nach der Operation sank sie, wenn die Thiere bei Zimmertemperatur (20°) gehalten wurden, ständig herab. Schon wenige Stunden nach der Operation betrug sie meist nur 36—37°, um sich in den folgenden Tagen zwischen 34° und 36° zu bewegen. Bei einer höheren Aussentemperatur jedoch (25—27°) blieb die Körpertemperatur an der unteren Grenze des Normalen (38°).

Der Tod der Thiere trat im allgemeinen am 4. Tage ein, manchmal jedoch erst am 6. und 7. Tage. Möglicherweise gelingt es, zähe Versuchs-

Curve 1.



Verlust der Wärmeregulation nach dem Zwischenhirnstich.

thiere (eventuell Katzen oder Hunde) bei sorgfältiger Pflege, Schutz vor Abkühlung und guter Fütterung länger am Leben zu erhalten. Da es mir bei meinen Versuchen jedoch lediglich auf die Feststellung der grundlegenden Thatsachen ankam, begnügte ich mich mit der unter meinen Versuchsbedingungen erzielten Lebensdauer.

Das Verhalten der Temperatur nach dem Zwischenhirnstich veranschaulichen am besten vier Curven, die ich aus meinen Versuchen herausgreife und nebeneinander stelle (Curve 1). Alle diese Thiere wurden bei Zimmertemperatur gehalten. Kaninchen 3, 5 und 8 waren gesunde Thiere, während Kaninchen 6 mit Trypanosomen inficirt war und hoch fieberte. Der Zwischenhirnstich ist in allen Fällen am Vormittag des ersten Tages ausgeführt worden. Man sieht an den Curven, wie unmittelbar nach der Operation die Körperwärme sinkt.

Eine Uebersicht über die Versuche giebt die folgende Tabelle, in der die Vormittags- und Nachmittagstemperatur (10 Uhr und 5 Uhr) der Thiere nach dem Zwischenhirnstich eingetragen ist.



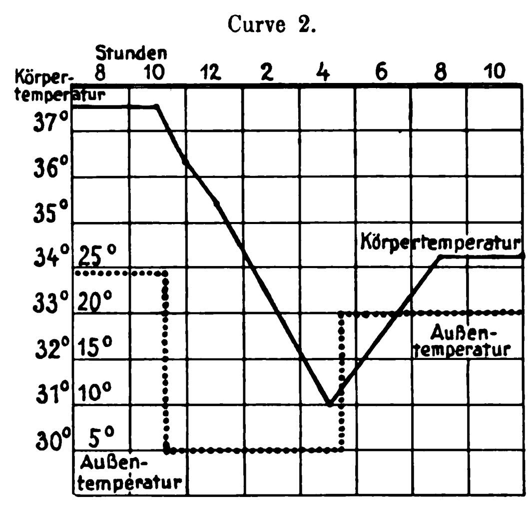
Verhalten der Körperwärme nach dem Zwischenhirnstich.

Kaninchen	Aussentemperatur Grad	1. Tag		2. Tag		3. Tag		4. Tag		5. Tag		6. Tag	
		vorm.	nachm.	vorm.	nachm.	vorm.	nachm.	vorm.	nachm	vorm.	nachm.	vorm.	nachm.
1	18	39,7	38,5	35,0	35,5	34,7	35,1	†					
2	24	39,5	37,4	37,4	37,1	37,6	31,0[2]	34,0	33,8	33,2	33,2	33,4	32,6 †
3	18	39,3	36,4	36,7	36,5	36,4	36,3	34,8	34,6	34,2	34,2	33,6	†
4	18	39,5	36,4	35,5	33,8	†							
5	12	39,5	36,3	33,5	33,6	33,2	33,2	†					
6	18	41,2[1]	39,8	36,4	36,4	34,6	34,2	33,9	†				
7	12	39,1	34,0	33,2	33,2	29,6	†						
8	18	39,5	36,8	35,4	35,0	34,6	34,2	33,6	33,8	30,4	†		
9	25—27	39,3	38,5	37,8	38,0	37,5	37,6	†					

1) Fieberndes Thier, inficirt mit Trypanosomen.
2) Am 3. Tage Aussentemperatur 5° (Abkühlungsversuch), am 4.—6. Tage Aussentemperatur 16—20°.

Schon aus der Tabelle über das Verhalten der Körperwärme nach dem Zwischenhirnstich ersieht man deutlich die weitgehende Abhängigkeit der Eigentemperatur von der Aussentemperatur. Bei höherer Aussentemperatur (24—27°) bleibt auch die Eigentemperatur höher (Kaninchen 9 und 2), bei Zimmertemperatur (18—20°) sinkt die Eigenwärme bereits auf 34—36° (Kaninchen 1, 3, 4, 6 8), während sie bei noch niedrigerer Aussentemperatur (12°) nahe an die niedrigsten mit dem Leben verträglichen Grade (30—33°) heranreicht, so dass die so gehaltenen Thiere (Kaninchen 5, 7) auch nur sehr viel kürzere Zeit am Leben erhalten werden können als die bei höherer Aussentemperatur gehaltenen Thiere.

Curve 2.



Abhängigkeit der Körpertemperatur von der Aussentemperatur nach dem Zwischenhirnstich.

Dieses poikilotherme Verhalten der Thiere nach Zwischenhirnausschaltung lässt sich jedoch noch auschaulicher demonstriren, wenn man Abkühlungs- und Erwärmungsversuche vornimmt. Ein solcher Versuch ist in der beifolgenden Curve 2 reproducirt; er wurde bei Kaninchen zwei Tage nach der Zwischenhirndurchtrennung vor-



genommen. Das Thier war bis zum Morgen des Versuchstages bei 24° Aussentemperatur in Tücher eingewickelt gehalten worden; seine Temperatur bewegte sich um 37,5°. Am Versuchstage wurde es um 10 Uhr in eine Umgebung von 5° und um 4 Uhr in eine solche von 20° gebracht. Seine Eigenwärme sank in einer Stunde von 37,6° auf 36,4°, in zwei Stunden auf 35,4° und in sechs Stunden auf 31°. Darauf stieg sie in der wärmeren Umgebung (20°) in vier Stunden auf 34,2°.

Auf der Curve 2 ist die Aussentemperatur durch eine punktirte, die Körpertemperatur durch eine gerade Linie gekennzeichnet.

Alle diese Versuche lehren also, dass die Function der Wärmeregulation geknüpft ist an das Erhaltensein der medianen Theile des caudalen Abschnittes des Zwischenhirns.

Aus dieser Feststellung ergab sich nun die weitere Aufgabe, die anatomische Lage des wärmeregulirenden Centrums im Zwischenhirn so eng als möglich zu umgrenzen.

Zu diesem Zwecke wurden die Gehirne der operirten Thiere in Formol gehärtet und in sagittale und transversale Schnitte zerlegt. Dabei wurde besonders auf die Lage der Verletzung in Bezug auf die grossen Ganglien des Hirnstammes geachtet. Man kann den Hirnstamm sehr leicht freilegen, ohne das Präparat zu zerstören, wenn man den sagittalen Schnitt etwas neben der Medianlinie führt und durch leichtes Abheben des Pallium die Seitenventrikel zum Klaffen bringt. Daher ist auch auf den meisten nach den Schnitten angefertigten Zeichnungen (siehe Fig. 1—8) die Lage der Ganglien des Hirnstammes zu erkennen.

Fig. 1. Kaninchen 1. Die Zerstörung ist hier im Vergleich zu den später operirten Thieren eine recht ausgedehnte, immerhin aber noch weniger ausgedehnt als in dem von Isenschmidt und Krehl reproducirten Gehirn nach querer Zwischenhirndurchtrennung. Sie betrifft den hinteren Theil des Sehhügels und reicht bis an den vorderen Vierhügel. An der Basis sind die Regio subthalamica und die Corpora mamillaria zerstört.

Fig. 2. Kaninchen 2. Bei diesem Thier hat der Stich einen weiter nach vorn gelegenen Abschnitt des Sehhügels getroffen. Bemerkenswerther Weise waren gerade bei diesem Thier die motorischen Lähmungen so gering, dass es laufen und schlucken konnte. Trotzdem war die Wärmeregulation aufgehoben. Die Corpora mamillaria sind hier erhalten geblieben, der mittlere und hintere Theil der Regio subthalamica dagegen ist auch hier zerstört. Auf dem Querschnitt, der hier nicht reproducirt worden ist, reichte die Läsion auch nur so weit wie die auf Fig. 7 gezeichnete.

Fig. 3. Kaninchen 3. Die Zerstörung ist hier nur eine ausserordentlich geringe, da bei der Operation nur eine ganz minimale Seitwärtsbewegung der Sondenspitze stattfand. Der Stichkanal verläuft zwischen Zwischen- und Mittelhirn dicht vor dem vorderen Vierhügel, die Zerstörung ist beinahe auf die Regio subthalamica beschränkt.

Fig. 4. Kaninchen 4. Der Stichkanal verläuft genau zwischen Sehhügel und vorderem Vierhügel, so zwar, dass der hinterste Theil des Sehhügels zerstört ist.

Kaninchen 5 zeigte die gleichen Verhältnisse.



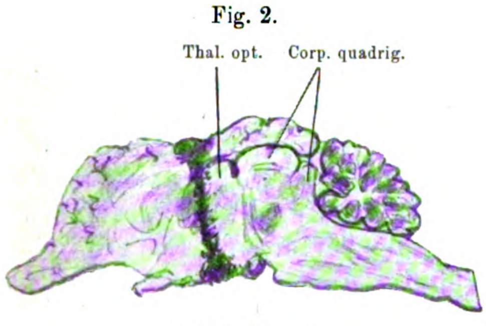
Abbildungen von Schnitten durch Kaninchenhirne nach dem Zwischenhirnstich.

Fig. 1.

Thal. opt. Vorderer Vierhügel
Hinterer Vierhügel
Nerv. opt.

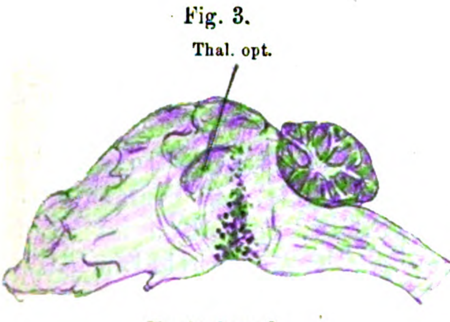
Kaninchen 1.

Fig. 2.



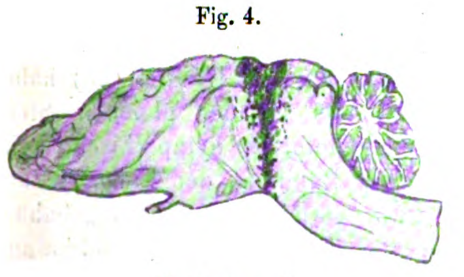
Kaninchen 2.

Fig. 3.



Kaninchen 3.

Fig. 4.



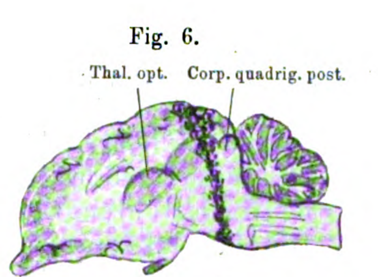
Kaninchen 4.

Fig. 5.

Corp. striat. Thal. opt. Vorderer Vierhügel
Hinterer Vierhügel

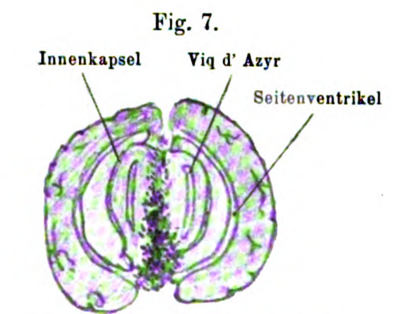
Kaninchen 6.

Fig. 6.



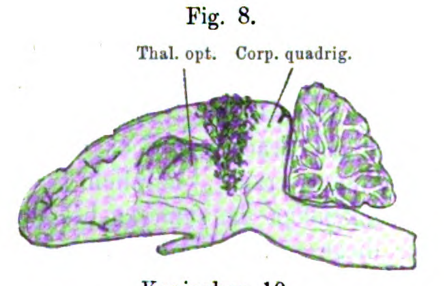
Kaninchen 7.

Fig. 7.



Kaninchen 3. **Querschnitt.**

Fig. 8.



Kaninchen 10.
Kein Verlust der Wärmeregulation!

Fig. 5. Kaninchen 6. Die Verletzung liegt hier etwas weiter caudalwärts und betrifft den mittleren Theil des vorderen Vierhügels, während der Sehhügel unversehrt geblieben ist. Es sind also hier weniger die Centren als vielmehr die Bahnen getroffen, die die wärmeregulirenden Impulse zum Rückenmark führen.

Fig. 6. Kaninchen 7. Hier verläuft der Stichkanal noch weiter caudalwärts durch den vorderen Vierhügel hindurch nach abwärts. Man müsste also hier nicht mehr von Zwischenhirnstich, sondern von Mittelhirnstich reden. Uebrigens kann man auch in den Fällen, in denen die Zerstörung an der Grenze zwischen Mittel- und Zwischenhirn liegt, über die Bezeichnung streiten. Jedenfalls sind auch hier die Leitungsbahnen, die der Wärmeregulation dienen, zerstört.

Fig. 7 zeigt den Querschnitt des Gehirns vom Kaninchen 3; man sieht, wie die Verletzung auf die mediansten Theile beschränkt bleibt und namentlich das centrale Höhlengrau betrifft. Die Viq d' Azyr'schen Bündel (Tractus thalamo-mamillaris) und die innere Kapsel sind ebenso wie der grösste Theil des Sehhügels unversehrt geblieben.

Fig. 8. Kaninchen 10. In diesem Falle wurde der Stich nicht bis auf den Boden der Schädelbasis geführt, sondern nur bis in die Mitte des Hirnstammes. Die Verletzung betrifft demnach nur den hinteren Theil des Sehhügels und den vorderen Theil des vorderen Vierhügels bis hinab zur Mitte des Hirnstammes. Die Regio subthalamica und das centrale Höhlengrau sind von der Verletzung frei geblieben.

Das bemerkenswerthe Ergebniss dieser Operation bestand darin, dass dieses Thier seine Wärmeregulation vollkommen behielt, ja sogar auf fiebererregende Reize (Trypanosomeninfection) mit einem Temperaturanstieg bis 40,9° reagirte.

Das gleiche Verhalten zeigte ein weiteres Thier (Kaninchen 13), das gleichfalls nach Durchtrennung des Hirnstammes in seiner oberen Hälfte und Erhaltenbleiben der Regio subthalamica sein Wärmeregulationsvermögen beibehielt.

Wir dürfen aus diesen Versuchen wohl den Schluss ziehen, dass die Wärmeregulation und die Fähigkeit, auf eine Infection mit Temperatursteigerung zu antworten, gebunden ist an das Erhaltensein des hinteren Theiles der Regio subthalamica.

Die grosse Bedeutung der im Hypothalamus gelegenen nervösen Gebilde als eines sympathischen Centrums erhellt auch aus anderen Untersuchungen von anatomischer wie von physiologischer Seite her. So erblickt Edinger (24) im centralen Höhlengrau dieser Gegend einen Centralapparat des Sympathicus, und Karplus und Kreidl (25) haben durch elektrische Reizung des Infundibulums an der gleichen Stelle (zwischen Tractus opticus und Nervus oculomotorius) sympathische Reizwirkungen erzielt, nämlich Erweiterung der Pupillen, der Lidspalte und Zurückziehen des inneren Lides. Und zwar verlaufen die Leitungsbahnen für diese sympathischen Reizwirkungen nach Erregung des Infundibulums durch das Mittelhirn, den gleichseitigen Hirnschenkel und gekreuzt durch den Sympathicus.



Mit der Annahme des wärmeregulirenden Apparates als eines sympathischen Centrums gewinnen wir zugleich auch eine Beziehung zum Wärmestich. Denn auch dieser beruht, wie Walbaum in einer Arbeit aus Jacobj's Institut (26) gezeigt hat, auf Sympathicuswirkung. Bei contrahirten Hautgefässen nämlich bleibt die Wärmestichhyperthermie aus, wie Versuche an geschorenen Kaninchen zeigten. „Demnach erscheint die Annahme berechtigt, dass die nach der Gehirnreizung auftretende Hyperthermie in erster Linie auf einer Beeinflussung (Verengerung) der Hautgefässe beruht, d. h. auf einer Steigerung ihres Tonus. Man müsste sich also vorstellen, dass durch die Stichoperation nervöse Centralapparate erregt werden, die mit dem Hautgefässsystem in directer Beziehung stehen.“

Dass diese nervösen Centralapparate nicht im Streifenhügel liegen, hatten Jacobj und Roemer, wie eingangs erwähnt, nachgewiesen. Auch ihre bedeutsamen Untersuchungen hatten vielmehr auf die gleiche Stelle gelenkt, in der auch ich in Uebereinstimmung mit Krehl und Isenschmidt das eigentliche Wärmecentrum vermuthe, die Regio subthalamica, vielleicht im speciellen das Infundibulum.

Schliesslich habe ich bei den nahen Beziehungen zwischen Wärmeregulation und Kohlehydratstoffwechsel auch Untersuchungen darüber angestellt, ob sich der Kohlehydratstoffwechsel vom Zwischenhirn (Hypothalamus) aus beeinflussen lässt. Jedoch habe ich weder nach Erregung des Hypothalamus durch Einstich noch nach Ausschaltung durch Durchtrennung bei Kaninchen Zuckerausscheidung gefunden. Auch die Adrenalinglykosurie verläuft nach dem Zwischenhirnstich ebenso stark wie bei normalen Thieren.

Fasse ich die Ergebnisse meiner Untersuchungen über die Bedeutung des Zwischenhirns für die Wärmeregulation zusammen, so komme ich zu folgenden Schlusssätzen:

Nach Ausschaltung der medianen Theile der Regio subthalamica durch eine Operation (Zwischenhirnstich) verlieren Kaninchen ihr Wärmeregulirungsvermögen. Sie verhalten sich wie poikilotherme Thiere, da ihre Körperwärme mit den Veränderungen der Aussentemperatur steigt und fällt.

Die Lage des wärmeregulirenden Centrums im Hypothalamus entspricht dem von Edinger sowie von Karplus und Kreidl in dieser Gegend festgestellten Centrum des Sympathicus.

Ein Einfluss des Zwischenhirns auf den Kohlehydratstoffwechsel konnte nicht festgestellt werden.

Literatur.

1) Richet, Pflüger's Arch. 1885. Bd. 37. S. 624.
2) Aronsohn und Sachs, Ebenda. S. 232.
3) Gottlich, Arch. f. exper. Pathol. Bd. 26. S. 420. Bd. 28. S. 167.
4) Hale White, Journ. of physiol. 1890. Vol. 11. p. 1.
5) Baginsky und Lehmann, Arch. f. pathol. Anat. 1886. Bd. 106. S. 270.
6) Ito, Zeitschr. f. Biol. 1899. Bd. 38. S. 63.



7) Girard, Arch. de physiol. 1886. p. 281.
8) Derselbe, Ibidem. 1888. p. 312.
9) Ott, Contribution to the physiology und pathology of the nervous system. 1887.
10) Hale Withe, Journ. of physiol. 1891. Vol. 12. p. 271.
11) Aisenstat, Ueber die Lage der Wärmecentren des Kaninchens. Dissertation. Zürich 1910 und Arch. f. Physiol. 1909. S. 475.
12) Steerath, Arch. f. Physiol. 1910. S. 295.
13) Jacoby und Römer, Arch. f. exper. Path. 1912. Bd. 70. S. 149.
14) Tigerstedt, Nagel's Handb. d. Physiol. Bd. 1.
15) Luciani, Handb. d. Physiol. 1907. Lieferung 10.
16) Goltz, Pflüger's Arch. 1892. Bd. 51.
17) Dubois, Compt. rend. de la soc. de biol. 1894.
18) Christiani, Zur Physiologie des Gehirns. Berlin 1885.
19) Sawadowski, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1888.
20) Lewitzki, Virchow's Arch. 1869. Bd. 47.
21) Schönborn, Zeitschr. f. Biol. 1911. Bd. 56.
22) Freund und Strasmann, Arch. f. exper. Pathol. 1912. Bd. 69.
23) Isenschmidt und Krehl, Ebenda. 1912. Bd. 70. S. 109.
24) Edinger, Vorlesungen über den Bau der nervösen Centralorgane. 1911. Bd. 1.
25) Karplus und Kreidl, Pflüger's Arch. 1909. Bd. 129. S. 138; 1910. Bd. 135. S. 401; 1911. Bd. 143. S. 109. Zeitschr. f. biol. Technik u. Methodik. Bd. 2. S. 291.
26) Walbaum, Arch. f. exper. Pathol. 1913. Bd. 72. S. 153.



XII.

Aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Würzburg
(Director: Prof. M. B. Schmidt).

Ein einfaches Dressurmittel gegen das Hundegebell.

Von

Prof. **Konrad Helly.**

In den Instituten, in welchen experimentell an Hunden gearbeitet wird, bildet bekanntlich das Bellen der Versuchsthiere, besonders der neu eingestellten, eine arge Belästigung, welche umso unangenehmer ins Gewicht fällt, als auch die Umgebung der betreffenden Institute darunter leidet, bisweilen sogar in recht beträchtlichem Maasse. Der berechtigten Forderung, solche Versuchsinstitute aus der Nähe menschlicher Behausungen oder gar Krankenanstalten möglichst zu entfernen, kann aus nahe liegenden Gründen nur selten entsprochen werden und so gesellt sich zum Uebelstande der Belästigung der Umgebung noch der weitere Umstand, dass allen Gegnern experimenteller Forschungsrichtung ein willkommenes Agitationsmittel in die Hand gegeben wird.

Eine der gewöhnlich angewendeten Methoden zur Vermeidung dieses Uebelstandes ist die Durchschneidung der Laryngei. Doch ist dies Mittel nicht nur ein Agitationsmittel mehr, um die angebliche Grausamkeit des Thierversuches darzuthun, sondern es ist auch oft genug aus Gründen der Versuchsanordnung nicht anwendbar oder in der Dauer seiner Wirksamkeit beschränkt. Andere Mittel, wie vor allem etwa Schläge, sind aus den gleichen Gründen bedenklich.

Demgegenüber verdient ein Verfahren beachtet zu werden, welches mir seit längerer Zeit vollkommen ausreichende Dienste leistet, ohne die obigen Nachtheile aufzuweisen. Dasselbe besteht darin, dass die neu eingebrachten Hunde, sobald sie zu bellen beginnen, mit einem kräftigen Wasserstrahl aus einem Spritzenschlauch bedacht werden. Die Wirkung ist zumeist eine augenblickliche, allerdings aber zunächst nur vorübergehende. Sobald man sich entfernt hat, beginnt der Hund nach einiger Zeit wieder zu bellen. Nun wiederholt man die Procedur und so, wenn nöthig, noch einige Male. Der Erfolg ist dann unausbleiblich: der Hund lernt sehr rasch den Zusammenhang zwischen dem Bellen und der ihm unangenehmen Bespritzung kennen und lässt dasselbe dauernd bleiben. Gelegentlich muss das Verfahren an ein oder zwei aufeinander folgenden Tagen wiederholt werden. Für die Folgezeit kann man dann sicher sein,

dass der Hund nur mehr wieder bellt, wenn an seiner Wartung oder Umgebung etwas nicht in Ordnung ist, sei es, dass die Fütterung unterblieben ist, sei es, dass Fremde sich den Käfigen nähern u. s. w.

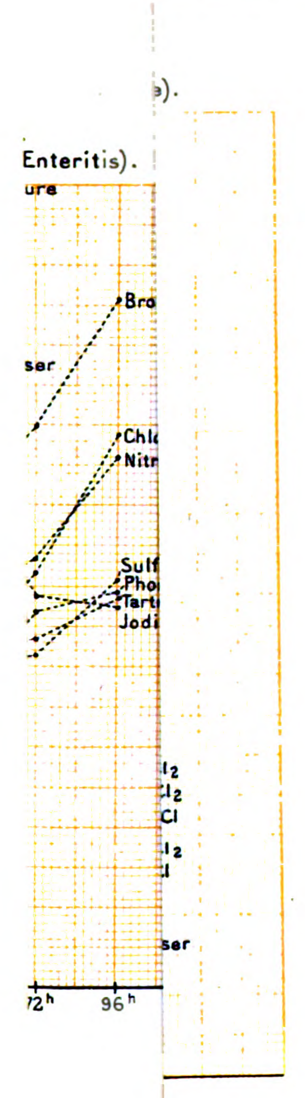
Dies hier beschriebene Dressurmittel ist natürlich dem Thier weiter in keiner Weise schädlich, kann selbst bei sehr jungen Exemplaren mit Erfolg angewendet werden, desgleichen bei schon im Versuch stehenden und entbehrt sonach jedes Beigeschmackes der Thierquälerei. Andererseits kann man wohl mit Rücksicht auf die Leichtigkeit seiner Ausführung die berechtigte Forderung auf dessen Anwendung überall dort erheben, wo die eingangs erwähnten Uebelstände sich bemerkbar machen.

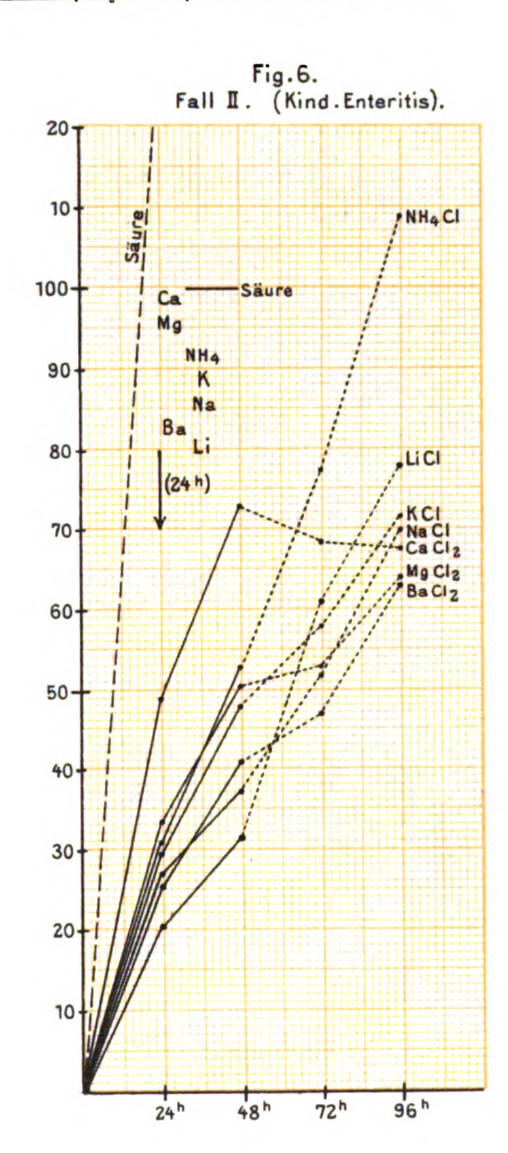

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



Taf. I.

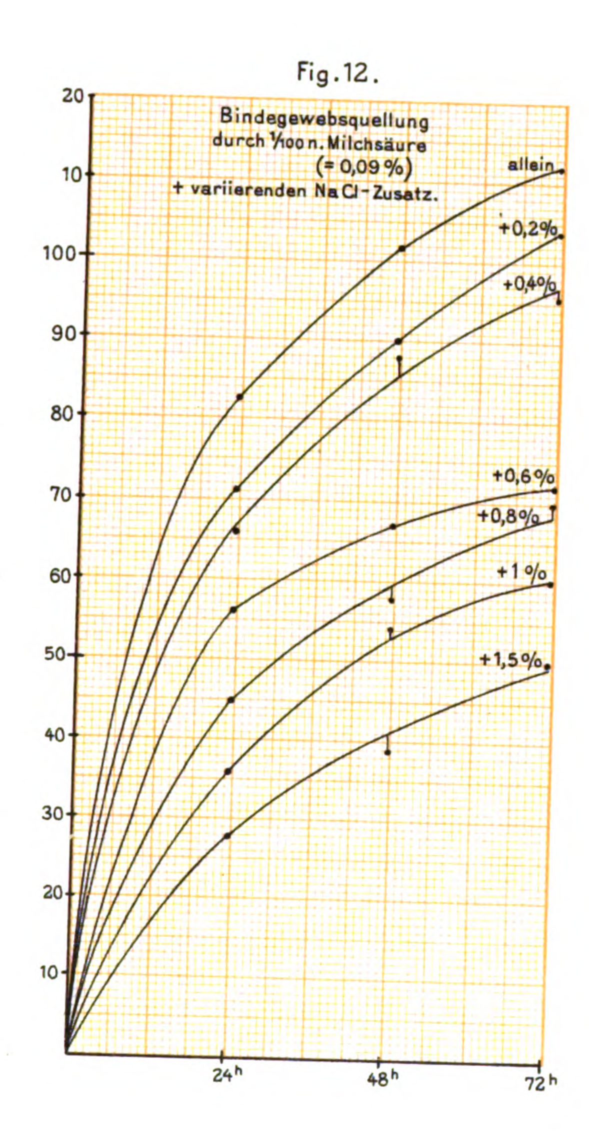
Anionenreihen bei der Bindegewebsquellung pathologischer Fälle.



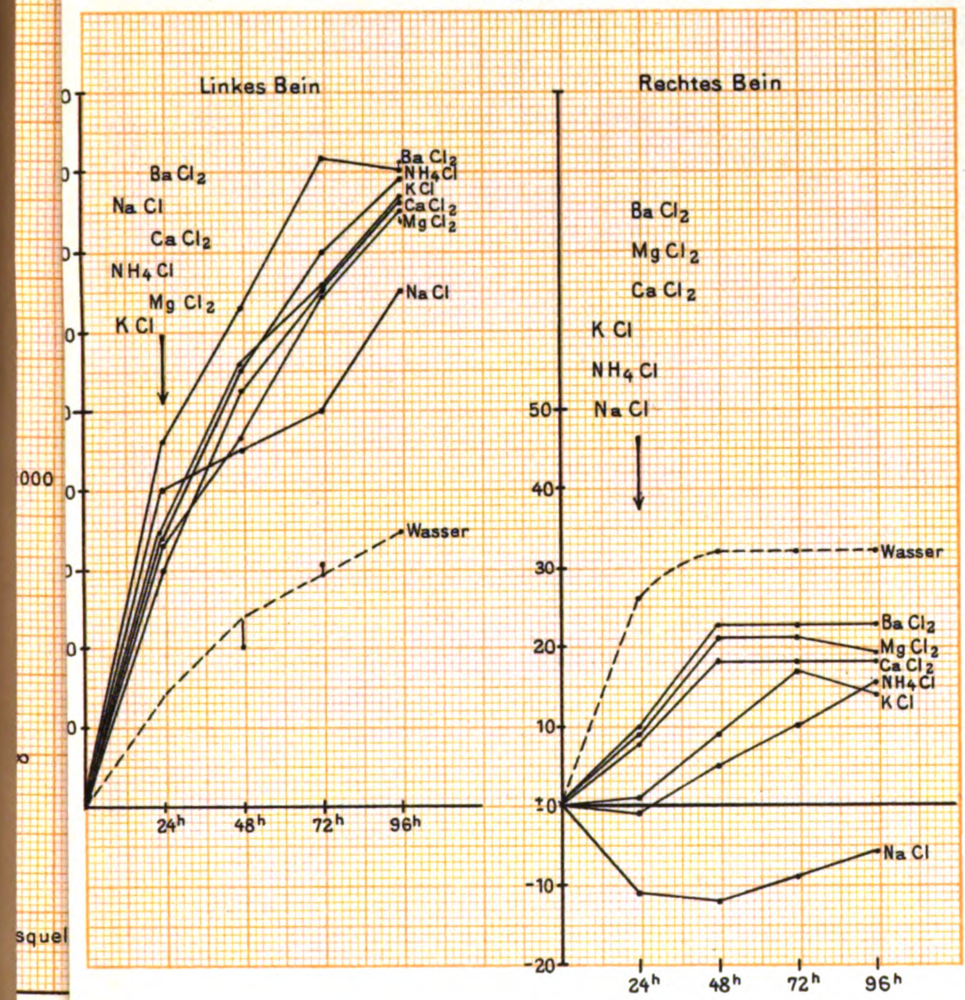


E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

Taf. II.



E. Laue, Lith. Inst. Berlin.



.14.

000

squel

oedemmatösem Bindegewebe.

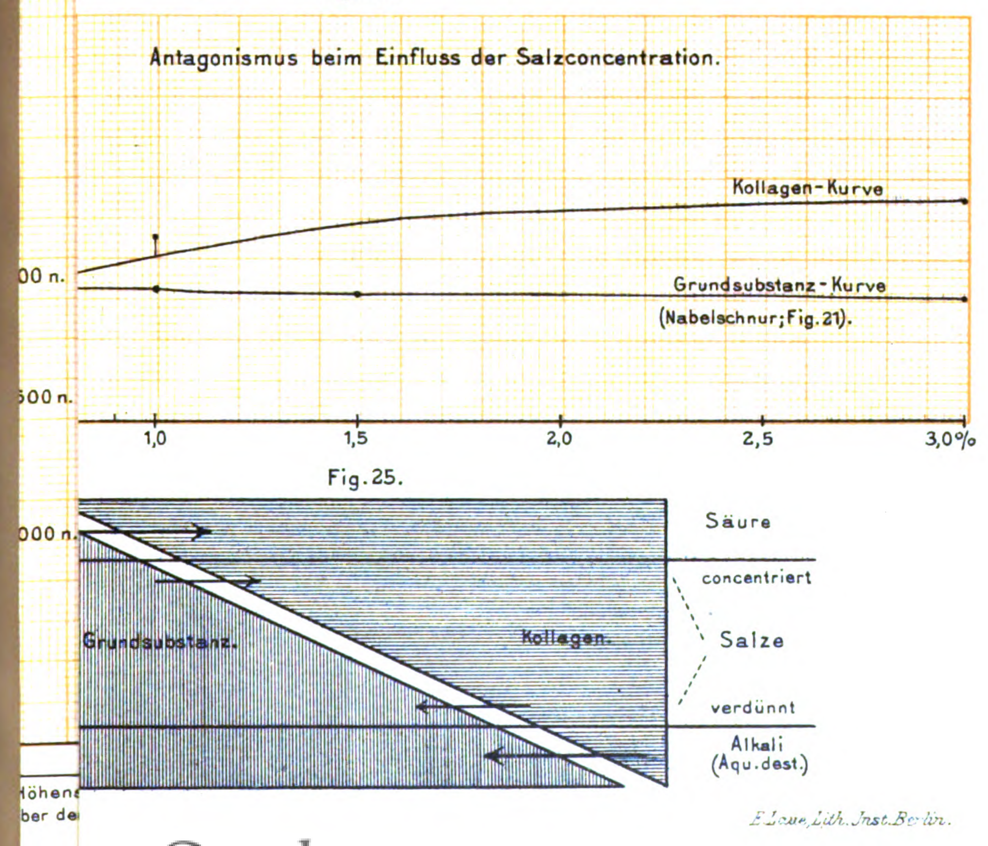
wirk

E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

Fig. 21.



Fig. 24.



E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

Taf. V.

…rium und subcutane Injectionen von Radiogen in der Radiumperiode.

24. 1.	25. 1.	26. 1.	27. 1.	28. 1.	29. 1.	30. 1.	31. 1.	1. 2.
1200	1140	1840	1120	1060	1120	800	990	1080
1,008	1,012	1,012	1,017	1,018	1,014	1,022	1,022	1,019
5,44	5,59	9,21	7,45	6,41	9,27	7,68	9,88	8,70
0,323	0,308	0,469	0,189	0,349	0,328	0,429	0,494	0,551
0,6671	0,9652	1,5769	1,6442	1,1475	1,2107	1,4752	1,8434	1,4777
0,0908	0,1054	0,1921	0,1337	0,189	0,0964	0,0985	0,1845	0,2283

+200 ccm Emanationswasser

…adiumperiode

Nachperiode

E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

'abelle II.

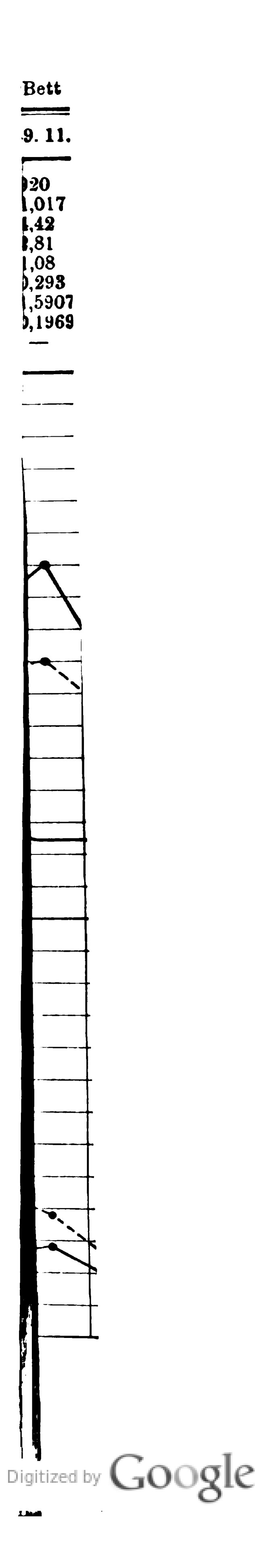
ger Aufenthalt im Emanatorium und 200 ccm Wasser mit 2000 Macheeinheiten
er Radiumperiode.

3.	18. 3.	19. 3.	20. 3.	21. 3.	22. 3.	23. 3.	24. 3.	25. 3.	26. 3.
0	1000	1000	740	860	1200	1000	670	700	940
32	1,026	1,025	1,032	1,026	1,020	1,027	1,030	1,031	1,026
5	14,59	9,72	11,37	11,56	10,72	10,25	8,99	11,24	12,42
03	0,63	0,592	0,386	0,410	0,463	0,45	0,347	0,463	0,433
566	2,6082	2,538	2,2655	2,1026	2,0794	2,5258	1,7963	2,0869	1,9731
748	0,2140	0,1317	0,2102	0,2183	0,2996	0,3677	0,2951	0,2843	0,151

Radiumperiode — Nachperiode

E. Laue, Lith. Inst. Berlin.





Prot.-No. 105. Bet

28. 11	29. 11.	30. 11.	1. 12.	21. 12.	22. 12.	23. 12.	24. 12.	25. 12.	26. 12.	27. 12.
930	980	780	900	1240	1250	850	870	850	980	1100
1,014	1,012	1,017	1,013	1,009	1,010	1,014	1,019	1,019	1,020	1,017
3.63	5,39	4.89	5,31	4,34	5,25	5,78	3,65	3,91	7,25	6,71
1,77	1,47	2,19	1,58	1.34	1,26	0,89	1,92	1,65	2,06	1,78
6,34	6,06	5,95	6,07	3,89	4,88	3,43	7,21	6.68	9,41	8,68
0,265	0,282	0,250	0,206	0,084	0,163	0,234	0,354	0,352	0,481	0,348
0,9914	0,8918	0,8526	0,8253	0.5788	0,9058	0,5058	1,3607	1,2716	1.3838	1,8706
0,1916	0,196	0,1577	0,1233	0,0728	0,0926	0,0503	0,1278	0,1300	0,1254	0,1025
0,1385	0,1751	0,1638	0,0784	—	—	—	—	—	—	—

10 g Natr. nuclei-nicum per os.

Nachperiode

E. Laue, Lith. Inst. Berlin

Prot.-No. 175, Bett 15. 1912/13

24. 1.	25. 1.	26. 1.	27. 1.	28. 2.	15. 2.	16. 2.	17. 2.	18. 2.	19. 2.	20. 2.
670	860	1090	750	9070	1060	960	940	940	800	860
1,026	1,024	1,021	1,025	1,028	1,018	1,019	1,022	1,023	1,025	1,025
,10	9,57	10,7	8,69	9,4[illegible]	8,81	8,18	9,18	9,55	9,37	10.05
,623	0,529	0,531	0,464	0,564	0,397	0,286	0,442	0,451	0,513	0,549
2,2816	1,9814	1,9467	1,658	1,8913	1,6599	1,5341	1,5999	1,7883	1,7352	1,1938
,2694	0,1694	0,1567	0,1384	0,1715	0,0861	0,0776	0,1149	0,0727	0,0433	0,0330



t 17.

16

10
1,(
11.(
0,3
2.0
0,1

t 17. 1912/13. Zweistündiger Aufenth

16. 3.	17. 3.	18. 3.	19. 3.	2
1040	1000	660	740	
1,022	1,020	1,028	1,021	1
11,01	11,62	9,33	8,21	9
0,331	0,535	0,392	0,333	0
2,0977	1,996	1,6738	1,5895	1
0,1907	0,255	0,1285	0,1021	0

5. 4.	6. 4.	7. 4.	8. 4.
1500	1400	960	1200
1,016	1,016	1,025	1,020
11,91	8,94	12,34	11,55
0,337	0,43	0,443	0,369
1,758	1,6156	1,5629	1,7023
0,2263	0,1428	0,1133	0,1456

E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

XIII.

Aus der II. medicinischen Klinik zu Berlin.

Das Problem der Gährung und Fäulniss im menschlichen Darmkanal bei verschiedenen Diätformen auf Grund chemischer Stuhlanalysen.

Von

Dr. med. **Heinrich Fischer,**
Specialarzt für Verdauungs-, Stoffwechsel- und Blutkrankheiten.
(Sanatorium Untere Waid—St. Gallen.)

Das Problem der Gährung und Fäulniss im menschlichen Darmkanal hat in jüngster Zeit in steigendem Maasse die Aufmerksamkeit auf sich gelenkt. Nachdem früher die Tendenz bestand, den Fäulnissprocessen bezw. ihrer klinischen Dignität einen gewissen Vorrang einzuräumen, hat man nun auch begonnen, den intestinalen Gährungsvorgängen, und damit der Kohlehydrat- und Fettzufuhr grössere Beachtung zu widmen, und ist besonders den Vertretern der Kinderheilkunde in dieser Richtung ein ausserordentlich befruchtender Einfluss zu verdanken. Es sei hier nur an das Krankheitsbild des Mehlnährschadens der Säuglinge erinnert; ob und bis zu welchem Grade hier niedere Fettsäuren eine Rolle spielen, muss allerdings vorläufig noch dahingestellt bleiben. Jedenfalls kommen neben denselben noch andere Factoren, wie z. B. ungenügende N-, Na- und Cl-Zufuhr, gesteigerte Wasserretention in Folge überwiegender Kohlehydratnahrung, einseitige Ueberlastung des Kohlehydratstoffwechsels u. s. w. in Betracht.

Ferner sei auch erinnert an die abnorm gesteigerte, möglicher Weise durch Retention von Ca und Mg bedingte Wasseransammlung im Organismus der Säuglinge, und die dadurch erzeugte Herabsetzung der Immunität nach kohlehydratreicher Nahrung.

Aber nicht nur gesteigerte Mehlzufuhr, sondern auch zuckerreiche Nahrung, wie z. B. Milchzucker und Rohrzucker, führen besonders beim Säugling zu Schädigungen, wie z. B. zu starker Wasserentziehung der Darmschleimhaut durch das Zuckermolekül als solches, und ausserdem zu vermehrter Darmgährung mit ihren verschiedenen Consequenzen. Diese Erfahrungen haben dann zur Aufstellung des Begriffs des „Zuckerschadens“ von Seiten der Kinderärzte geführt.

Ferner haben Salge[1]) und Neuberg den aus höheren Fettsäuren abgespaltenen niederen Fettsäuren beim toxischen Enterokatarrh der Säuglinge verschiedene giftige Wirkungen auf das Nervensystem zuge-

1) Salge, Jahrb. f. Kinderheilk. 1904. Bd. 59.



schrieben, wie z. B. gesteigerte Erregbarkeit, automatische Bewegungen, erhöhten Muskeltonus, Steigerung der Reflexe, athetotische Bewegungen, Trübung des Bewusstseins u. s. w. Da Hypertonie und gesteigerte Reflexerregbarkeit auch beim Mehlnährschaden der Säuglinge zu beobachten sind, so ist in der That die Möglichkeit einer toxischen Wirkung der niederen Fettsäuren auf Nerven- und Muskelgewebe nicht ganz von der Hand zu weisen.

In neuerer Zeit wurde beim Erwachsenen von Schmidt und Strasburger das Krankheitsbild der intestinalen Gährungsdyspepsie und des Gährungskatarrhs begründet, und es drängt sich die Frage auf, ob vielleicht gewisse klinische Symptome mit den abnorm gesteigerten Gährungsprocessen in Causalconnex gebracht werden müssen.

Wie die Untersuchungen von J. Winogradoff[1]) und Anderen gezeigt haben, trägt die Wirkung der organischen Säuren, von der Buttersäure an, einen stark narkotischen Charakter in Folge des Eindringens der undissociirten Säuremoleküle in die Lipoide der Gewebe; ferner hat sich herausgestellt, dass Anwesenheit einer OH-Gruppe den Theilungscoefficienten und die Giftwirkung dieser Säuren ganz bedeutend herabsezt.

Auch die Experimente von L. Karczag[2]) am Frosch haben den Nachweis erbracht, dass gewisse Fettsäuren, wie z. B. Buttersäure, Iso-Buttersäure und α-Oxybuttersäure, sehr rasch in die Nervenlipoide eindringen und in kurzer Zeit eine Lähmung der motorischen Endplättchen herbeiführen. Ferner hat sich ergeben, dass die Stellung der OH-Gruppe im Molekül für die Giftwirkung der Substanz von grösserer Bedeutung ist, als die Zahl der OH-Gruppen.

Man kann nun allerdings den Einwand erheben, dass die Ergebnisse dieser letzteren Untersuchungen sich nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragen lassen, und ferner, dass die eventl. im Darmkanal resorbirten niederen Fettsäuren an die Eiweisskörper des Blutplasmas gebunden und in der Leber und anderen Organen rasch zu Kohlensäure und Wasser oxydirt würden. Ausserdem sei es noch nicht entschieden, ob nicht auch andere Gährungsproducte, wie z. B. Aethylalkohol und Aldehyde (welche bekanntlich bei der Alkoholgährung im Darmkanal in nicht unbeträchtlichen Mengen entstehen können), oder auch enterogene, ins Blut aufgenommene Fäulnissproducte für gewisse Krankheitssymptome, wie z. B. Mattigkeit, grosse Ermüdbarkeit, Schlafsucht, reducirtes Kraftgefühl, Schwindel, Kopfschmerzen, migräneartige Zustände verantwortlich gemacht werden müssen. Es ist auch der Erwägung werth, ob nicht eine gesteigerte Ausfuhr von Alkalien (besonders Bicarbonate und Chloride) durch die intestinalen Verdauungssäfte in Folge Vorwiegens bestimmter Nahrungsstoffe bezw. deren Derivate (wie z. B. Kohlehydrate, höhere Fettsäuren und deren Alkaliseifen), oder durch entzündliche Reizung der Schleimhaut von Seiten dieser Substanzen oder ihrer bakteriellen Zersetzungsproducte bei bestimmter Concentration derselben, zu gewissen Störungen im Bereich des

1) J. Winogradoff, Beitrag zur Kenntniss der Giftwirkungen der organischen Säuren. Inaug.-Diss. 1911.

2) L. Karczag, Zeitschr. f. Biol. 1910. Bd. 53.

Nervensystems Veranlassung geben kann. Ferner ist auch der Möglichkeit zu gedenken, dass eine vermehrte Ausscheidung von Kalksalzen durch die Dickdarmschleimhaut, in Folge entzündlicher Processe oder specifischer alimentärer Reizwirkung (höhere Fettsäuren), die Nervenerregbarkeit im Sinne einer Steigerung derselben beeinflusst. Es sei hier nur an den durch I. Löb aufgedeckten Zusammenhang der Nervenerregbarkeit mit dem Quotienten der Natriumionenconcentration in die Calciumionenconcentration in der Nerven- und Muskelsubstanz erinnert. Auch des Zusammenhanges vorwiegender Kohlehydratnahrung bezw. Kohlehydratgährung und gleichzeitiger vermehrter Zufuhr von Kochsalz mit dem Auftreten von sogen. Salzfieber und der apyretogenen resp. temperaturherabsetzenden Wirkung der Kalksalze sei hier Erwähnung gethan. Der Gedanke einer engen Beziehung der hinsichtlich Nerven- und Muskelerregbarkeit antagonistisch wirkenden Natrium- und Calciumionen zum Centrum der Wärmeregulation drängt sich beinahe auf.

Eine definitive Antwort auf alle diese Fragen lässt sich wohl heute noch nicht geben, es wird aber zum Mindesten nicht überflüssig sein, die Möglichkeit derartiger Causalzusammenhänge im Auge zu behalten und mit möglichst exacten Methoden an ihre Aufklärung heranzutreten, statt die Angelegenheit, wie es so häufig geschieht, mit dem Epitheton „rein nervös“ ad acta zu legen.

Es war nun von gewissem Interesse, bei verschiedenen Diätformen (Milchregime, Eiweissdiät, Gemüse- und Obstnahrung, Fettdiät) durch quantitative Bestimmungen zu prüfen, wie sich gewisse, sauer reagirende Componenten des Darminhaltes, und zwar speciell die flüchtigen Fettsäuren hinsichtlich ihrer procentualen Gewichtsmengen auf Trockensubstanz bezogen, sowie ihrer Absättigungsbeziehungen zu bestimmten alkalischen Producten der Eiweissfäulniss verhalten.

Da das Ammoniak in erster Linie verdächtig ist, einen maassgebenden Einfluss auf die alkalische Reaction der Fäces auszuüben, und da über diese Substanz im Darminhalt relativ wenig bekannt ist, so wurde speciell auch das Verhalten des freien und gebundenen Ammoniaks einer quantitativen Prüfung unterzogen.

Weil Gährungs- und Fäulnissprocesse im Dickdarm fast immer miteinander combinirt sind, und demgemäss saure Gährungs- und basische Fäulnissproducte Gelegenheit haben werden, sich gegenseitig abzusättigen, und auf diese Weise die Reaction des Coloninhaltes und der Fäces zu beeinflussen, so ist es von theoretischem und praktischem Interesse, darüber eine Vorstellung zu gewinnen, wie sich bei verschiedenen Diätformen diese Verhältnisse gestalten. Es ist ferner die Frage zu erörtern, ob Gährung und Fäulniss in einem Abhängigkeitsverhältniss zu einander stehen, und welcher Art diese Relation ist, d. h. mit anderen Worten, ob Dickdarmfäulniss nicht nur beim typisch ausgeprägten Gährungskatarrh, sondern auch bei anderen genetisch unklaren, besonders obstipativen Katarrhen die Folge primärer, hauptsächlich oder ausschliesslich im Dünndarm localisirter Gährungsprocesse darstellt. Des Weiteren ist der Umstand ins Auge zu fassen, dass bei der Eiweissfäulniss nicht bloss alkalische Substanzen, wie Ammoniak, Amine und dergleichen gebildet werden,



sondern auch sauer reagirende Producte, wie z. B. Schwefelwasserstoff, Methyl-Mercaptan, flüchtige Fettsäuren, aromatische Oxysäuren, Kohlensäure etc. Diese sauren Spaltproducte der Eiweisskörper entstehen bei den verschiedenen Typen der Proteine in differenten Mengenverhältnissen und sind ebenfalls befähigt, auf gewisse basische Zersetzungsproducte neutralisirend einzuwirken. Ausserdem wird es Gelegenheit geben, die Frage zu erörtern, wie alkalische Reaction und Eiweissfäulniss bei dünnen, wasserreichen Stühlen einerseits, und bei consistenten, wasserarmen Fäces andererseits zu bewerthen ist. Auch das Problem, ob vorwiegende Kohlehydratnahrung bei rein alkalischer Kothreaction oder bei amphoterem, jedoch überwiegend alkalischem Verhalten der Fäces, unter allen Umständen indicirt ist, soll discutirt werden. Ferner werden wir uns die Frage vorzulegen haben, ob die Intensität der alkalischen oder sauren Reaction der frisch entleerten Fäces einen sicheren Schluss erlaubt auf einen entsprechenden Grad von Fäulniss oder Gährung.

Des Weiteren wird auch die Sprache auf diejenigen Factoren kommen, welche die Gährungs- und Fäulnissprocesse im Darmkanal vorwiegend beeinflussen.

Methodik.

Die Reaction der frisch entleerten Fäces wurde durch Titration, der wässerigen Suspension, vermittelst der Tüpfelmethode festgestellt, um einen etwas genaueren Anhaltspunkt für die Reactionsunterschiede der verschiedenen Fäces zu gewinnen, als es die Ausdrücke: stark, schwach, mittel usw. gestatten.

Immerhin kann diese titrimetrische Reactionsprüfung an wässerigen Stuhlsuspensionen keinen Anspruch auf Genauigkeit erheben. In einer Anzahl von Fällen wurde auch die Menge der höheren Fettsäuren + Seifen, sowie des Neutralfettes quantitativ festgestellt und das Verhältniss der höheren freien + gebundenen Fettsäuren zu den niederen Fettsäuren zur Darstellung gebracht.

Flüchtige Fettsäuren.

Die Bestimmung der gesammten flüchtigen Fettsäuren wurde in folgender Weise nach der von Mc. Caughey[1]) unter Leitung von Salkowsky angegebenen Modification des Verfahrens von E. Welde[2]) mittelst Destillation der Fäces, bei gleichzeitiger Anwendung von Vacuum und Dampf, vorgenommen. Da diese ziemlich rasch ausführbare und exacte Methode noch relativ wenig Verbreitung gefunden hat, lasse ich eine Beschreibung derselben in der von mir angewandten Weise folgen.

15—35 g möglichst frischer, genau gewogener Fäces wurden mit 250—300 ccm 96 proc. Alkohol in einer Reibeschale zu einer möglichst homogenen Suspension verrieben. Die ganze Masse wurde nun am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt, dann durch Absaugen filtrirt, und der Filterrückstand mit kochendem, 96 proc. Alkohol gründlich nachgewaschen. Der so erhaltene Alkoholextract wurde nun in zwei gleiche Theile ge-

1) Mc. Chaughey, Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 72. S. 140.

2) E. Welde, Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 28. S. 505.



theilt, um die Zeit der Verdunstung abzukürzen, und um die Dauer der Destillation auf 2 Stunden beschränken zu können. Nach Theilung des alkoholischen Extractes wurde $n/_{10}$ NaOH bis zur schwach alkalischen Reaction hinzugefügt, dann bis zur Trockene auf dem Wasserbad eingedampft. Der Rückstand wurde mit destillirtem Wasser aufgenommen und 10 ccm Phosphorsäure vom spec. Gewicht 1,12 hinzugefügt und durch Vacuum und Dampf während 2 Stunden destillirt. Das gesammte Destillat wurde gemessen und die Hälfte mit $n/_{10}$ NaOH titrirt, unter Verwendung von Phenolphthalein als Indicator, und der erhaltene Werth mit 2 multiplicirt. Da nur die Hälfte des alkoholischen Kothextractes zur Destillation verwendet wurde, musste der Aciditätswerth des Destillats nochmals mit 2 multiplicirt werden.

In Folge der Möglichkeit, dass Phosphorsäure aus dem Destillirkolben mechanisch mitgerissen wird, wurde das Destillat regelmässig auf den Gehalt an Phosphorsäure geprüft, und zwar mit Hülfe von 10 proc. Ammoniummolybdatlösung. Letztere wird mit concentrirter Salpetersäure versetzt, bis der entstehende weisse Niederschlag sich wieder gelöst hat, dann wurden einige ccm des zu prüfenden Destillats dazu gegeben und zum Sieden erhitzt. Bei Anwesenheit von Phosphorsäure bildet sich ein schöner gelber Niederschlag von Ammonium-Phosphomolybdat.

Da das Destillat freie Kohlensäure enthält, so resultirt daraus eine kleine Fehlerquelle, und Mc. Caughey hat aus diesem Grunde, sowie in der irrigen Annahme, dass minimale Mengen von verflüchtigter Phosphorsäure ebenfalls eine Fehlerquelle bedingen, eine Correctur an dem Titrationsresultat empfohlen, in der Weise, dass pro 1400—1500 ccm Destillat 1 ccm $n/_{10}$ NaOH in Abzug kommt. Dazu ist zu bemerken, dass Phosphorsäure als eine nicht flüchtige Säure betrachtet werden muss, und dass die Beimischung von Kohlensäure zum Destillat jedenfalls eine Grösse darstellt, welche das Titrationsergebniss nur minimal beeinflussen dürfte. Vielleicht würde es sich in Zukunft empfehlen, durch das in Eiswasser abgekühlte Destillat einen Luftstrom zu leiten, und die Kohlensäure auf diesem Wege auszutreiben suchen.

Da Mc. Caughey seine Resultate mit dieser eben erwähnten Correctur publicirt hat, haben wir zur Erleichterung des Vergleichs unsere Werthe sowohl ohne, als auch mit der Correctur in einer Tabelle aufgeführt.

Es ist noch nachzutragen bezüglich der Versuchsanordnung, dass die Temperatur des Wasserbades auf 60° C gehalten wurde, und der Druck im Vacuumsystem 10—20 mm Hg betrug. Diese Methode hat gegenüber dem früheren Verfahren folgende Vortheile:

1. Nur ca. 2 stündige Dauer der Destillation.
2. Vermeidung hydrolytischer Spaltung der Eiweisskörper und Fette, und dadurch Erreichung eines theoretischen Endpunktes.
3. Ausbleiben des Ueberdestillirens der Milchsäure.

Allfällige Verluste bei der alkoholischen Extraction der Fäces dürften bei genauem Arbeiten praktisch keine Rolle spielen. Edelstein und Welde[1])

1) F. Edelstein und E. Welde, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1911. Bd. 73.



empfahlen, die Destillation an der wässerigen Suspension der Fäces vorzunehmen, wodurch aber die hydrolytische Spaltung der Fette und Eiweisskörper als Fehlerquelle in Betracht kommt, so dass uns vorläufig die Methode von Mc. Caughey-Salkowsky, welche im Princip Hoppe-Seyler schon empfiehlt, als die zweckmässigere erschien.

Die Bestimmung der freien, flüchtigen Fettsäuren geschah in analoger Weise, nur mit dem Unterschied, dass statt des alkoholischen Kothextractes die möglichst fein verriebene wässerige Aufschwemmung von ca. 15—35 g frischer Fäces während 2 Stunden mit Vacuum und Dampf destillirt wurde. Der erhaltene Werth stellt einen Maximalbetrag der freien flüchtigen Fettsäuren dar, weil andere in der Stuhlflüssigkeit vorhandene, nicht flüchtige freie Säuren, wie z. B. Milchsäure, Bernsteinsäure, Citronensäure, und in geringem Masse auch die höheren Fettsäuren, auch wenn sie schwächer sind als die flüchtigen Säuren, diese während der Destillationszeit in äquivalenten Mengen aus ihren Salzen in Freiheit setzen.

Die bei der Titration des Destillates sich ergebende Säurezahl giebt also an, wieviel flüchtige Fettsäuren in der ursprünglichen Stuhlflüssigkeit entweder frei vorhanden waren, oder aus ihren Salzen durch andere, nicht flüchtige freie organische Säuren in Freiheit gesetzt wurden. Die bezügliche Säurezahl wurde auf 100 g Trockensubstanz des Kothes umgerechnet, sowie auf 100 g des frisch entleerten feuchten Kothes. Betreffs der Apparatur und der weiteren Details der Vacuum-Dampfdestillation muss auf die citirten Publicationen verwiesen werden.

Ammoniak.

Die Bestimmung des Ammoniaks im Koth geschah nach der Methode von Krüger-Reich-Schittenhelm, und zwar wurde zuerst das freie Ammoniak bestimmt, und ausserdem das Gesammtammoniak, sowie auch in einer Anzahl von Fällen das gebundene Ammoniak.

Durch Subtraction des freien Ammoniakwerthes vom Gesammtammoniakwerth wurde der gebundene Ammoniakwerth in einer Anzahl von Versuchen rechnerisch ermittelt.

a) Bestimmung des freien Ammoniaks. Circa 10—35 g genau abgewogener frischer, feuchter Koth wurde mit destillirtem Wasser zu einer möglichst feinen, homogenen Masse verrieben, mit destillirtem Wasser auf das Volumen von 40—70 ccm aufgefüllt und im Destillationskolben der Vacuumdestillation unterworfen. In der Peligotröhre, welche in Eiswasser gekühlt wird, wurden 30—35 ccm $n/_{10}$ Schwefelsäure + einigen Tropfen Rosolsäure als Indicator vorgelegt. Sobald das Vacuum, welches nicht zu rasch hergestellt werden soll, einen Druck von 20—40 mm Hg erreicht hatte, wurden ca. 10 ccm säurefreier 90proc. Alkohol aus dem Scheidetrichter in den Destillationskolben einfliessen gelassen und die Temperatur des Wasserbades auf 42—43° C gebracht. Im weiteren Verlauf wurde in Abständen von 10—15 Minuten ca. 5—10 ccm oder auch weniger Alkohol auf dieselbe Weise zugesetzt, behufs Herabsetzung des Siedepunktes und Verminderung des Schäumens. Falls die destillirende Flüssigkeit zu rasch eindampfte, wurden noch 10—15 ccm destillirtes



Wasser zngesetzt. 40 Minuten nach Beginn des lebhaften Siedens wurde die Bestimmung abgebrochen und zum Schluss aus dem Glastrichter nochmals 10 ccm Alkohol zugegeben, um die in der Ueberleitungsröhre befindlichen Wassertropfen, falls dieselben noch Ammoniak enthalten sollten, nach der Peligotröhre zu verjagen. Der Inhalt der Peligotröhre wurde dann in ein Becherglas unter gehörigem Nachspülen mit destillirtem Wasser übergeführt und mit Hülfe der bereits zu Versuchsbeginn zugefügten Rosolsäure und mit $n/_{10}$ NaOH titrirt. Die Anzahl der bei der Titration verbrauchten ccm $n/_{10}$ NaOH wurde von der Anzahl der vorgelegten ccm $n/_{10}$ Schwefelsäure abgezogen und der resultirende Werth mit 1,7034 multiplicirt, wodurch sich die Menge des Ammoniaks in Milligramm ergab. Ferner wurde der Werth für NH_3-N durch Multiplication der Titrationsdifferenz mit 1,4 ermittelt. Die Werthe für freies und gebundenes Ammoniak berechneten wir auf 100 g frischen, feuchten Koth und ebenso auf 100 g Trockensubstanz. Um nicht zu geringe Ammoniakwerthe zu erhalten, erwies es sich als nothwendig, dem Vacuum grosse Aufmerksamkeit zu schenken und vermittels eines Manometers den Evacuirungsgrad zu controliren.

b) Bestimmung des Gesammtammoniaks. Auch hier wurden wieder 10—35 g frischer, feuchter Fäces mit $^1/_2$ proc. Salzsäure bis zur deutlich sauren Reaction aufs Feinste in einer Reibeschaale verrieben zwecks Umwandlung des Ammoniaks in Ammoniumchlorid. Nachdem der ganze Apparat functionsbereit war, wurden 2 g Natriumcarbonat zuder Stuhlsuspension zwecks Erzeugung alkalischer Reaction sowie ca. 10,0 g NaCl zugesetzt und sofort während einigen Secunden mit dem Pistill in der Stuhlflüssigkeit vertheilt und energisch verrieben, und das Gemisch sofort in den Destillationskolben gespült und luftdicht verschlossen. Die aus Stuhlsuspensionen ermittelten Zahlen für Ammoniak sind vermuthlich als Minimalwerthe zu betrachten.

Zur Controle wurde öfters auch die directe Bestimmung des gebundenen Ammoniaks vorgenommen, indem die gleiche Stuhlflüssigkeit, welche zur Feststellung des freien Ammoniaks gedient hatte, danach, wie eben angegeben, mit Salzsäure und dann mit Soda versetzt und wieder der Vacuumdestillation unterworfen wurde.

Ein kleiner Nachtheil haftet diesem Verfahren insofern an, als während der Destillation bei der Bestimmung des freien Ammoniaks sich öfters eine wechselnde Menge von kleinsten Koththeilchen an der Innenfläche des Kolbens festsetzt. In Folge der Schwierigkeit, diese Kothreste aus dem Kolben zu entfernen und mit Salzsäure und danach mit Soda zu verreiben, wurde die Bestimmung des Gesamtammoniaks vorgezogen und daraus durch Subtraction des freien Ammoniaks das gebundene Ammoniak berechnet.

Durch Bestimmung des Gesammt-N der Trockensubstanz des Kothes wurde der Quotient $\frac{\text{Ammoniak-N}}{\text{Gesammt-N}}$ berechnet.

Bei der **Bestimmung der Trockensubstanz der Fäces** wurden dieselben vor dem Eindampfen auf dem Wasserbade mit $^1/_2$ proc. Schwefelsäure bis zum Auftreten schwachsaurer Reaction verrieben, um jeglichem



Ammoniakverlust vorzubeugen. Behufs **Bestimmung des Gesammt-N** in der Trockensubstanz der Fäces wurde $^1/_2$—1 g der letzteren mit 10—20 ccm Kjeldahl-Schwefelsäure versetzt, unter Zusatz von ca. 1 g reinem krystallisirtem Kupfersulfat.

Zur Beschleunigung der Oxydation erwies sich die Beigabe von einem Theelöffel reinem Caliumsulfat nach Beginn des Aufsteigens weisser Dämpfe als nützlich.

Bei der Destillation wurden 60—70 ccm $^n/_{10}$ Schwefelsäure mit Rosolsäure als Indicator vorgelegt, welche Menge sich in allen Fällen als hinreichend erwies.

Was die **Bestimmung des Neutralfettes und der freien und gebundenen höheren Fettsäuren betrifft**, so wurde dieselbe ursprünglich nicht in den Arbeitsplan aufgenommen, erst im Laufe der Untersuchungen nahmen wir nach dieser Richtung hin eine Ergänzung vor, wobei allerdings der zur Verwendung kommende Koth zwecks N-Bestimmung beim Eindampfen mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert worden war. Aus diesem Grunde haben wir nur den Werth für freie plus gebundene höhere Fettsäuren angegeben, da in Folge des Schwefelsäurezusatzes eine Spaltung der Seifen stattgefunden hatte.

Im übrigen sind wir bei den Fettanalysen nach den Vorschriften von F. Müller und Th. Brugsch vorgegangen.

3—4 g Trockensubstanz wurden im Soxleth-Extractions-Apparat während 36 Stunden mit Aether extrahirt, der Extract eingedunstet, der Rückstand in absolutem Aether gelöst, filtrirt, genügend nachgewaschen, der Aether des Filtrats wieder abgedunstet, und der Rückstand nach 12 stündigem Verweilen im Trockenschrank bei 50° C und darauf folgendem Erkalten im Exsiccator gewogen. Dann wurde nach Auswaschen dieses Extractes I mit mehreren Portionen heissen Wassers und Filtriren des Waschwassers die Acidität der niederen Fettsäuren durch Titration des Waschwasserfiltrats mit $^n/_{10}$ NaOH und Phenolphthalein als Indicator bestimmt. Durch Multiplication der verbrauchten Cubikcentimeter $^n/_{10}$ NaOH mit 0,0088 wurde das Gewicht der niederen Fettsäuren als Buttersäure berechnet.

Der nun von den niederen Fettsäuren befreite Extract I mitsammt dem Filter wurde zuerst wieder getrocknet, in absolutem Alkohol plus etwas Aether gelöst, wenn nöthig filtrirt, und die höheren Fettsäuren durch Titration mit $^n/_{10}$ NaOH und Phenolphthalein bestimmt. Durch Multiplication der verbrauchten Cubikcentimeter $^n/_{10}$ NaOH mit 0,0284 wurde das Gewicht der höheren Fettsäuren als Stearinsäure berechnet.

Zur Bestimmung der Seifen wurde der extrahirte Koth $1^1/_2$ Stunden lang in 1 proc. Salzsäure-Alkohol am Rückflusskühler gekocht, dann auf dem Wasserbad mit dem gesammten Salzsäure-Alkohol eingetrocknet, und wieder 36 Stunden, nach den Angaben von Brugsch, mit Petrol-Aether extrahirt. Der Extract II wurde getrocknet und gewogen, dann in absolutem Alkohol plus Aether gelöst und die darin vorhandenen, aus den Seifen abgespaltenen höheren Fettsäuren mit $^n/_{10}$ NaOH und Phenol-

phthalein titrirt. Durch Multiplication der verbrauchten Cubikcentimeter $^{n}/_{10}$ NaOH mit 0,284 wurde das Gewicht der in den Seifen enthaltenen höheren Fettsäuren als Stearinsäure berechnet.

Das Gewicht des Neutralfettes ergab sich durch Subtraction des Gewichts der niederen und höheren Fettsäuren im Extract I vom Gesammtgewicht des Extractes I.

Da wir ausnahmsweise auch quantitative Bestimmungen des Schwefelwasserstoffes, des Mercaptans, der Aminosäuren und der Alkaliseifen in den Fäces vorgenommen haben, so sollen diese Methoden kurz skizzirt werden.

Bestimmung des Schwefelwasserstoffes, nach Abderhalden, Handbuch der biochem. Arbeitsmethoden. Bd. 3. 2. Hälfte. S. 799.

Je nach Consistenz der Fäces wurden 350—1000 g mit Aqua dest. zu möglichst feiner, homogener Suspension verrieben, mit Oxalsäure bis zu einem Gehalt von 5 pCt. versetzt und ungefähr eine Stunde durch den Kolben Luft hindurchgesaugt, welche vorher in verdünnter Natronlauge gewaschen wurde. Die Temperatur des Wasserbades, in welchem sich der Kolben befindet, wird auf 50° C gehalten. Der Schwefelwasserstoff wurde nun in einer Vorlage mit 5 proc. Natronlauge aufgefangen, dann 10 proc., filtrirte Blei-Acetatlösung bis zu einem geringen Ueberschuss zugesetzt, der Niederschlag auf aschefreiem Filter gesammelt und bis zu vollständiger Entfernung von Blei mit destillirtem Wasser gewaschen, der Niederschlag getrocknet, dann im gewogenen Platintiegel verbrannt, der Rückstand nach Erkalten in einigen Tropfen Salpetersäure gelöst, einige Tropfen Schwefelsäure hinzugefügt, dann vorsichtig eingetrocknet, geglüht und gewogen. Das Gewicht des gefundenen Bleisulfates wurde mit dem Factor 0,1124 multiplicirt und ergab so das Gewicht des Schwefelwasserstoffs.

Bestimmung des Mercaptans, nach Nencki und Sieber. Monatshefte für Chem. 1889. Bd. 10. S. 526. Ferner nach Rubner. Archiv für Hygiene. 1893. Bd. 19.

Der Stuhl wird in gleicher Weise wie bei der Schwefelwasserstoffbestimmung präparirt und in einem Rundkolben ebenfalls mit Oxalsäure versetzt. Es wird nun ebenfalls Luft hindurchgesaugt und der Gehalt im Kolben zum Sieden erhitzt. Die Gase passirten nun einen Kühler, an welchem ein Kölbchen angeschlossen war, um die Wasserdämpfe und die flüchtigen Fettsäuren zurück zu halten. Dieses Kölbchen ist mit einer Peligotröhre verbunden, hinter welche noch eine Waschflasche geschaltet ist, welche bei den Vorlagen mit 3 proc. Cyan-Quecksilberlösung versehen sind. Der sich nun bildende Niederschlag von Schwefel-Quecksilber und Quecksilber-Mercaptan wurde nun auf das Filter gebracht und sorgfältig mit Aqua dest. gewaschen, dann wurde dasselbe vom Filter abgespritzt, die Flüssigkeit in einem markirten Kolben bis zur Marke (260 ccm) aufgefüllt und mit 40 ccm ca. 25 proc. HCl versetzt, so dass die Flüssigkeit ca. 3 pCt. HCl enthielt. Der Kolben wurde zum Sieden erhitzt, und die Gase in zwei hintereinander geschaltete Waschflaschen hinübergesaugt,



welche 3 proc. Blei-Acetatlösung enthielten. Da nur das Quecksilber-Mercaptid durch Salzsäure gespalten wird, so geht das Mercaptan in die Bleilösung, unter Bildung von Mercaptanblei, über. Der Niederschlag von Mercaptanblei wird auf aschefreiem Filter gesammelt, mit Aqua dest., absolutem Alkohol und wasserfreiem Aether genügend gewaschen, im Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet und im Platintiegel verbrannt, und der Rückstand in gleicher Weise wie bei der Schwefelwasserstoffbestimmung in Bleisulfat übergeführt. Das Gewicht des gefundenen Bleisulfates wird mit dem Factor 0,1587 multiplicirt, wodurch sich das Gewicht des Mercaptans ergiebt. Durch Wägung des Mercaptanbleies kann ausserdem der Procentgehalt an Blei berechnet werden.

Bestimmung der Aminosäuren, nach Sörensen.

Der ganz frische Stuhl wird mit Aqua dest. fein verrieben und je nach seiner Consistenz zu einem Volumen von 500—1000 ccm aufgefüllt, gekocht, das Volumen wieder ergänzt und durch ein Faltenfilter filtrirt. Das zum Auffangen des Filtrates bestimmte Glasgefäss wird mit einigen Körnern Thymol versehen. Das Volumen des Filtrates wird gemessen und das Letztere, wenn nöthig, mit Thierkohle entfärbt, dann auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt, filtrirt und ein abgemessener Theil des Filtrates zur Bestimmung der Aminosäuren nach Sörensen verwendet. Zunächst wird nun in dem abgemessenen Theil des Filtrates das Ammoniak vermittelst Zusatz von Soda bis zur deutlich alkalischen Reaction und Erhitzen bis zum Sieden, unter Controle mit angefeuchtetem rothen Lakmuspapier, ausgetrieben, und danach das vorherige Volumen durch Zusatz von Aqua dest. wieder hergestellt. 50 ccm dieses, von Ammoniak befreiten Filtrates werden nun mit 1 ccm $^1/_2$ proc. alkoholischer Phenolphtaleinlösung versetzt, und danach mit 2 g festem $BaCl_2$. Hierzu setzt man nach vorherigem Umrühren eine frisch bereitete gesättigte Lösung von Barythydrat bis zum Eintritt rother Färbung, worauf noch weitere 5 ccm zugefügt werden. Es wird nun mit Aqua dest. auf ein Volumen von 100 ccm aufgefüllt, gut umgeschüttelt und der Messkolben ca. 15 Minuten stehen gelassen, damit sich der Niederschlag absetzt, dann Filtriren durch ein trockenes Filter.

80 ccm des klaren rothen Filtrates werden nun in einen 100 ccm Messkolben gebracht, und diese Flüssigkeit durch Zusatz von $^n/_5$ HCl aus einer Burette mit Lakmuspapier als Indicator genau neutralisirt und dann mit Aqua dest. bis auf 100 ccm aufgefüllt.

Zu 50 ccm 30—40 proc. Formols wird nun 1 ccm $^1/_2$ proc. alkoholische Phenolphthaleinlösung (Alkohol und Aqua dest. aa) und danach $^n/_{10}$ Natronlauge bis zum schwach rosa-Farbenton zugesetzt.

Man giebt nun zu 100 ccm der zu untersuchenden Flüssigkeit 25 ccm Formolmischung hinzu, und titrirt gleich danach mit $^n/_{10}$ NaOH bis zur beginnenden rosa-Färbung.

1 ccm $^n/_{10}$ NaOH entspricht 1,4 mg Aminosäuren-N.

Selbstverständlich können statt 50 ccm auch grössere Mengen des mit Thierkohle entfärbten Filtrates, wie z. B. 100 ccm, zur Bestimmung des Aminosäuren-N in Anwendung gezogen werden.



Von dem zur Untersuchung kommenden Stuhl wird eine entsprechend grosse Menge zur Bestimmung des procentigen Trockensubstanz-Gehaltes verwendet und dann der Gesammt-N festgestellt.

Bestimmung der an Alkali gebundenen höheren Fettsäuren.

1. Nach vorhergehender Extraction mit Chloroform oder Aether wurde die Trockensubstanz im Soxhlet mit absolutem Alkohol extrahirt (ca. 48 Stunden).
2. Verdunsten des Alkohols.
3. Versetzen des Rückstandes mit Aqua dest. und Zusatz von Schwefelsäure, zwecks Spaltung der Alkaliseifen.
4. Extraction der frei gewordenen Fettsäuren mit Aether im Schütteltrichter.
5. Waschen des Aethers mit Aqua dest. zur Entfernung der Schwefelsäure.
6. Filtriren der ätherischen Lösung durch trockenes Filter und Nachwaschen des Filters mit Aether bis zur Fettfreiheit desselben.
7. Verdunsten des Aethers bis auf ein kleines Volumen, Zusatz genügender Mengen absoluten Alkohols und Titration mit Phenolphthalein und $^{n}/_{10}$ normaler Natronlauge.

Tabelle I.

Versuchsperson		Versuchsnahrung der einzelnen Patienten	Bemerkungen. Diagnose: Tabes dorsalis, habituelle Obstipation.
A.	Schmidt'sche Probe-Darmdiät	Morgens: 0,5 Liter Milch und 50 g Zwieback. Vormittags: 0,5 Liter Haferschleim. Mittags: 125 g gehacktes Rindfleisch, leicht mit 20 g Butter überbraten, dazu 250 g Kartoffelbrei. Nachmittags: $^{1}/_{2}$ Liter Milch, 50 g Zwieback. Abends: $^{1}/_{2}$ Liter Haferschleim.	
B.	Eiweissdiät	Mageres Rindfleisch, Kalbfleisch, magerer Schinken, 30 g Weissbrot täglich. Als Getränk: Wasser. Es ist wichtig, zu bemerken, dass dieser Kost eine 3tägige reine Milchdiät vorausging.	
C.	do.	Roher und gekochter Schinken (fettreich), Emmenthaler Käse, Tilsiter Käse, Bouillon mit Ei, 2 Zwiebäcke pro Tag, als Getränk Wasser.	
D.	do.	Kalbfleisch, Rindfleisch, Schinken, Zunge, täglich 35 g Zwieback, als Getränk Wasser. Aus Missverständniss nahm der Patient ein Abführmittel, welches dickflüssige Stühle zur Folge hatte; einer derselben wurde absichtlich 24 Stunden in luftdicht verschlossenem Glase unter den Abzug im Laboratorium gestellt, zwecks Beobachtung der Ammoniakentwicklung.	
E.	Gemüse-, Obstnahrung	Spinat, Schnittbohnen, grüne Erbsen, Radieschen, Mohrrüben, Bananen, Kirschen, Prünellen, Preisselbeeren, Apfelcompot, Grahambrot, Wasser.	
F.	do.	do. do. do.	
G.	do.	Wirsingkohl, Mohrrüben, Apfelmuss, Grahambrot, Wasser, schwarzer Kaffee.	Patientin leidet Zeit ihres Lebens an hartnäckiger Obstipation, angeblich bei jeder Diät. Fehlen von Flatulenz und jeglichen anderen subjectiven Beschwerden im Unterleib.
H.	Fettdiät	Täglich $^{3}/_{4}$ Liter dicker Rahm, 60—80 g Butter, 7 Gelbei, 1 Pfund Mandeln (grösstentheils in Form von Mandelmilch), 80 g gekochtes Knochenmark, $^{1}/_{2}$ Liter Bouillon, 300 g Thee, ca. 10 g Rohzucker, 40 g Weissbrot.	
J.	Milchdiät	Täglich $2^{3}/_{4}$ Liter Milch und 50 g Zwieback.	



Tabelle II. **Bezogen auf**

Versuchspersonen	Diät	Fäces	Gewicht und Eigenschaften des Stuhles	Acidität der Fäces in ccm $n/_{10}$-Säure	Alcalescenz der Fäces in ccm $n/_{10}$-Lauge	Trockensubstanz in Procent
A.	Schmidt-scheProbe-Darmdiät	I.	519 g frischer Koth, dickflüssig, einige feste Bröckel enthaltend, gelblich, leicht schaumig, fäulnissartiger Geruch, ziemlich stark sauer, schwach alkalisch.	29,0	15,0	12,0
A.	do.	II.	93 g frischer Koth, gelblich gefärbt, breiig, ziemlich stark sauer, nicht alkalisch, kein Fäulnissgeruch.	35,0	0	12,5
B.	Eiweiss-diät	III.	112,5 g frischer Koth, theils grossknollig, theils wurstförmig, braun gefärbt, stark alkalisch, nicht sauer.	0	154,0	28,0
B.	do.	IV.	89,5 g frischer Koth, mittlere Consistenz, wurstförmig, braun gefärbt, alkalisch, nicht sauer.	0	108,6	18,1
C.	do.	V.	74,5 g frischer Koth, knollig, braun gefärbt, ziemlich stark alkalisch, nicht sauer, fäulnissartig riechend.	0	164,2	27,9
D.	do.	VI.	204 g dickflüssiger Stuhl, dunkelbraun gefärbt, stark alkalisch, enormer Fäulnissgeruch.	0	33,0	5,1
E.	Gemüse-, Obstdiät	VII.	61,0 g frischer Koth, wurstförmig, mittlere Consistenz, stark alkalisch, deutlich sauer, fäulnissartig riechend.	27,5	135,0	27,3
F.	do.	VIII.	166 g frischer Koth, breiig, gelblich-braun, schwach alkalisch, schwach sauer.	17,7	9,6	11,4
G.	do.	IX.	232,7 g knolliger Stuhl, braun gefärbt, ziemlich stark alkalisch, nicht sauer, stinkender Geruch, per Wasserklysma entleert und Procent-Trockensubstanzgehalt deshalb zu niedrig.	0	47,8	21,9
H.	Fettdiät	X.	170,3 g frischer Koth, breiig, gelblich gefärbt, schwach alkalisch, nicht sauer, fäulnissartig riechend.	0	12,3	14,9
H.	do.	XI.	122,2 g frischer Koth, breiig, gelblich gefärbt, ziemlich stark sauer, spurenweise alkalisch, stinkender Geruch.	75,6	0	13,1
J.	Milchdiät	XII.	147 g frischer Koth, breiige Consistenz, stark sauer, nicht alkalisch, gelblich gefärbt, Geruch o. B.	14,6	0	9,5

Bei der Vergleichung dieser tabellarisch zusammengestellten Werthe fällt zunächst auf, dass die Stühle I und II der Versuchsperson A (Schmidt'sche Probe-Darmdiät) als Gährungsstühle bezeichnet werden müssen, wie sie z. B. bei gastrogenen (besonders Achylien) und intestinalen Gährungs-Dyspepsien, sowie auch bei acuter cardialer Stauung vorkommen. Auch der Magen-Darmkanal von Versuchsperson F (Stuhl VIII bei Gemüse-Obstdiät) und von Versuchsperson J (Stuhl XII bei Milchdiät) dürften, wenigstens während der Versuchsperiode, kaum als ganz intact qualificirt werden. Versuchsperson G (Stuhl IX bei Gemüse-Obstdiät), welche seit ihrer Kindheit, d. h. seit ca. 40 Jahren, an chronischer, functioneller Obstipation leidet, wurde absichtlich in den Kreis der Untersuchungen gezogen, um besonders das quantitative Verhalten der flüchtigen Fettsäuren zu prüfen[1]).

1) Die den verschiedenen Diätformen zugehörigen Stühle wurden der Kürze halber als Eiweissstühle (bezw. Fleischstühle), Gemüse-Obststühle, Fettstühle und Milchstuhl bezeichnet.



100 g feuchte, frische Fäces.

Freies Ammoniak in ccm $n/_{10}$-Lauge	Gebundenes Ammoniak in ccm $n/_{10}$-Lauge	Gesammt-Ammoniak		Ammoniak-N in mg	Freie flüchtige Fettsäuren in ccm $n/_{10}$-Säure	Gebundene flüchtige Fettsäuren in ccm $n/_{10}$-Säure	Gesammte flüchtige Fettsäuren		Höhere Fettsäuren (freie + gebundene)		Gesammte niedere u. höhere Fettsäuren + Seifen	
		in ccm $n/_{10}$-Lauge	in mg				in ccm $n/_{10}$-Säure	in Gramm Buttersäure	in ccm $n/_{10}$-Säure	in Gramm Stearinsäure	in ccm $n/_{10}$-Säure	in Gramm
3,4	15,4	18,8	30,02	26,32	—	—	62,4	0,5491	—	—	—	—
0	21,3	21,3	36,28	29,82	—	—	120,0	1,0560	44,8	1,2693	164,8	2,3253
20,0	80,0	100,0	170,34	140,00	0	92,0	92,0	0,8096	—	—	—	—
17,6	44,0	61,6	104,92	86,24	0	35,0	35,0	0,3080	—	—	—	—
20,8	76,6	97,4	165,90	136,36	0	50,6	50,6	0,4452	161,6	4,5894	212,2	5,0346
10,0	82,6	92,6	157,73	129,64	—	—	—	—	—	—	—	—
21,4	41,4	62,8	106,97	87,92	2,0	110,0	112,0	0,9856	—	—	—	—
1,9	34,6	36,5	62,17	51,10	3,2	67,4	70,6	0,6212	18,5	0,5254	89,1	1,1466
11,7	50,0	61,7	105,09	86,38	0	53,0	53,0	0,4664	49,2	1,3972	102,2	1,8636
1,9	80,3	82,0	140,01	115,08	0,6	46,6	47,2	0,4153	102,0	2,8968	149,2	3,3121
0	78,1	78,1	133,03	109,34	7,8	86,6	94,4	0,8307	118,5	3,3654	212,9	4,1961
0	23,7	23,7	40,37	33,18	6,7	114,5	121,2	1,0665	11,3	0,3209	132,5	1,3874

I. Das Verhalten der Reaction der frisch entleerten Stühle, sowie des Ammoniaks.

Bei Vergleichung der verschiedenen Fäces erkennt man ohne Weiteres, dass sämmtliche Stühle, welche auf Lakmus alkalisch reagiren, auch freies Ammoniak enthalten, und zwar entspricht im Grossen und Ganzen einer Zunahme der Alkalescenz der frischen Fäces auch eine Steigerung des Gehaltes von freiem Ammoniak.

Ein absoluter Parallelismus zwischen beiden Werthen kann allerdings nicht statuirt werden, doch ist die titrimetrische Reactionsbestimmung, vermittelst der Tüpfelmethode an frischem Koth, in Folge ihrer Ungenauigkeit auch nicht im Stande, die Frage eines solchen absoluten Parallelismus in negativem Sinne zu entscheiden.

Jedenfalls darf das freie Ammoniak als wichtigster ätiologischer Factor beim Zustandekommen der alkalischen Reaction der Stühle aufgefasst werden, während andere, alkalisch reagirende Producte der Eiweissfäulniss, wie z. B. die Amine, Indol etc. in Folge ihrer geringen Menge und (gegenüber dem Ammoniak) auch geringeren Alkalescenz, kaum als wesentliche, reactionsbestimmende Factoren in Betracht kommen dürften.



Tabelle III. **Berechnet**

Versuchspersonen	Diät	Fäces	Gewicht und Eigenschaften des Stuhles	Acidität der Fäces in ccm $n/_{10}$-Säure	Alcalescenz der Fäces in ccm $n/_{10}$-Lauge	Trockensubstanz in Gewichtsprocent der frischen Fäces	Freies Ammoniak in ccm $n/_{10}$-Lauge	Gebundenes Ammoniak in ccm $n/_{10}$-Lauge
A.	Schmidt-sche Probe-Darmdiät	I.	519 g frischer Koth, dickflüssig, einige feste Bröckel enthaltend, gelblich, leicht schaumig, fäulnissartiger Geruch, ziemlich stark sauer, schwach alkalisch.	241,6	129,1	12,0	28,3	128,3
A.	do.	II.	93 g frischer Koth, gelb gefärbt, breiig, ziemlich stark sauer, nicht alkalisch, kein Fäulnissgeruch.	280,0	0	12,5	0	170,4
B.	Eiweiss-diät	III.	112,5 g frischer Koth, theils grossknollig, theils wurstförmig, braun gefärbt, stark alkalisch, nicht sauer.	0	555,0	28,0	71,4	285,7
B.	do.	IV.	89,5 g frischer Koth, mittlere Consistenz, wurstförmig, braun gefärbt, alkalisch, nicht sauer.	0	597,3	18,1	96,7	241,9
C.	do.	V.	74,5 g frischer Koth, knollig, braun gefärbt, ziemlich stark alkalisch, nicht sauer, fäulnissartig riechend.	0	588,5	27,9	74,5	274,5
D.	do.	VI.	204 g dickflüssiger Stuhl, dunkelbraun gefärbt, stark alkalisch, enormer Fäulnissgeruch.	0	647,0	5,1	196,8	1618,9
E.	Gemüse-, Obstdiät	VII.	61 g frischer Koth, wurstförmig, mittlere Consistenz, stark alkalisch, deutlich sauer, fäulnissartig riechend.	100,7	494,5	27,3	78,3	151,7
F.	do.	VIII.	166 g frischer Koth, breiig, gelblich-braun, schwach alkalisch, schwach sauer.	155,2	84,2	11,4	16,6	303,5
G.	do.	IX.	232,7 g knolliger Stuhl, braun gefärbt, ziemlich stark alkalisch, nicht sauer, stinkender Geruch, per Wasserklysma entleert und Trockensubstanzgehalt deshalb zu niedrig.	0	218,2	21,9	53,4	228,3
H.	Fettdiät	X.	170,3 g frischer Koth, breiig, gelblich gefärbt, schwach alkalisch, nicht sauer, fäulnissartig riechend.	0	83,0	14,9	12,7	538,9
H.	do.	XI.	122,2 g frischer Koth, breiig, gelblich gefärbt, ziemlich stark sauer, spurenweise alkalisch, stinkender Geruch.	577,1	0	13,1	0	596,1
J.	Milchdiät	XII.	147 g frischer Koth, breiige Consistenz, stark sauer, nicht alkalisch, gelblich gefärbt, fäcaler Geruch.	153,6	0	9,5	0	240.0

Ausserdem sind „Reaction“ und „Säure-Bindungsvermögen“ bezw. „Alkali-Bindungsvermögen“ ganz verschiedene Begriffe. Unter Reaction einer Lösung oder Suspension verstehen wir ihren Gehalt an freiem Alkali oder freier Säure, während an dem Absättigungsvermögen ausserdem noch die Salze schwacher Basen oder Säuren participiren.

Die gefundenen Werthe für freies Ammoniak, auf 100 g frischen Koth berechnet, schwankten zwischen 1,9 und 21,4 ccm $n/_{10}$ Lauge, und für Gesammt-Ammoniak zwischen 16,3 und 100 ccm $n/_{10}$ Lauge, welche beiden letzteren Werthe 27,76 bezw. 170,34 mg Gesammt-Ammoniak entsprechen. Bei Berechnung auf 100 g Trockensubstanz ergab sich für den Gehalt an freiem Ammoniak eine Variationsbreite von 12,7—96,7 ccm $n/_{10}$ Lauge, und für das Gesammt-Ammoniak von 109,4—596,1 ccm $n/_{10}$ Lauge, welche beiden letzteren Werthe einem Gewicht von 186,35 bezw. 1015,39 mg Ammoniak entsprechen.

Es geht nun weiter aus obigen Untersuchungen hervor, dass die nach Eiweissdiät entleerten Stühle, sowohl bezüglich ihrer Alkalescenz, als auch hinsichtlich ihres Gehaltes an freiem Ammoniak, sich gegen die obere Grenze der betreffenden Werthe zu bewegen. Der Stuhl VI

auf 100 g Trockensubstanz.

Gesammt-Ammoniak		Ammoniak-N in mg	Freie flüchtige Fettsäuren in ccm n/10-Säure	Gebundene flüchtige Fettsäuren in ccm n/10-Säure	Gesammte flüchtige Fettsäuren		Höhere Fettsäuren (freie + gebundene)		Gesammte niedere u. höhere Fettsäuren + Seifen		Gesammt-N in Procent der Trockensubstanz	Ammoniak-N in Procent der Trockensubstanz	Ammoniak-N / Gesammt-N	Gesammtfett in Procent der Trockensubstanz	Corrigirte Acidität der gesammten flüchtigen Fettsäuren in ccm n/10-Säure
in ccm n/10-Lauge	in mg				in ccm n/10-Säure	in Gramm Buttersäure	Acidität in ccm n/10-Säure	in Gramm Stearinsäure	Acidität in ccm n/10-Säure	in Gramm Butter- bzw. Stearinsäure					
156,6	266,75	219,24	—	—	520,0	4,5760	—	—	—	—	7,65	0,219	2,73	—	490,0
170,4	290,25	238,56	—	—	960,0	8,4480	358,5	10,184	1318,5	18,6320	7,33	0,238	3,13	16,37	889,8
357,1	608,28	499,94	0	328,4	328,4	2,8899	—	—	—	—	4,17	0,499	11,72	—	294,2
338,6	576,77	474,04	0	193,2	193,2	1,7001	—	—	—	—	7,02	0,474	6,69	—	87,0
349,0	594,48	488,60	0	181,2	181,2	1,5945	579,3	16,454	760,0	18,0485	4,52	0,488	10,61	22,76	131,0
1815,7	3094,8	2541,98	—	—	—	—	—	—	—	—	5,33	2,541	47,65	—	—
230,0	391,78	322,0	7,3	403,3	410,6	3,6132	—	—	—	—	6,10	0,322	5,24	—	329,0
320,1	545,25	448,14	28,0	591,2	619,2	5,4489	162,4	4,549	781,6	9,9979	5,53	0,448	7,93	14,51	527,8
281,7	479,8	394,3	0	242,0	242,0	2,1296	225,0	6,360	467,0	8,4896	4,56	0,394	8,55	23,5	203,6
551,6	939,59	772,24	4,2	312,4	316,6	2,7860	685,0	19,4540	1001,6	22,2400	3,99	0,772	19,20	54,52	240,2
596,1	1015,39	834,54	60,0	660,6	720,6	6,3412	905,0	26,2020	1625,6	32,5432	4,01	0,834	20,69	52,88	619,8
240,0	408,8	336,0	71,4	1204,2	1275,6	11,2252	119,6	3,397	1395,2	14,6222	5,45	0,336	6,05	15,38	1153,6

nach Eiweissdiät (Versuchsperson D) fällt insofern ausser Betracht, als derselbe absichtlich 24 Stunden bei Zimmertemperatur, luftdicht verschlossen im Abzug des Laboratoriums stehen gelassen wurde, um festzustellen, wie hoch die Ammoniakwerthe nach dieser 24stündigen „Nachfäulniss“ sich belaufen würden. Wie oben schon erwähnt, kam dieser Stuhl in Folge eines Abführmittels zu Stande, das der Patient aus Missverständniss zu sich genommen hatte. Es enthielten nun 100 g Trockensubstanz dieses Stuhles nicht weniger als 3,094 g Ammoniak und 2,541 g Ammoniak-N, und der Quotient $\frac{NH_3\text{-}N}{\text{Gesammt-N}}$ erreichte den exorbitanten Werth von 47,6 pCt. Mit anderen Worten kamen 47,6 pCt. des Gesammt-N der Trockensubstanz zu Lasten des Ammoniak-N. Die nach Eiweissdiät entleerten Stühle haben nun aber nicht etwa das Monopol auf hohe Alkalescenz, sondern eine solche ähnlichen Grades ist auch bei Stuhl VII bei Gemüse-Obstdiät und in etwas geringerem Grade auch bei Stuhl IX, ebenfalls nach Gemüse-Obstdiät zu constatiren. Die Betrachtung der Werthe für freies Ammoniak und Gesammt-Ammoniak zeigt, dass auch nach dieser Richtung die beiden Gemüse-Obststühle VII



und IX den Eiweissstühlen sehr nahe stehen. Während in 100 g der frischen Fäces nach Eiweissdiät die Werthe für Gesammt-Ammoniak zwischen 104,9 und 170,3 mg schwanken, beträgt dieselbe für die beiden genannten Gemüse-Obststühle (VII und IX) 106,9 bezw. 105,0 mg.

Wie reimen sich nun diese Thatsachen zu der häufig vertretenen Auffassung von der Einschränkung der Darmfäulniss bei Gemüse-Obstnahrung?

Betrachten wir den Procentgehalt der beiden frischen, feuchten Gemüse-Obststühle (VII und IX) an Trockensubstanz, so erkennen wir darin eine gewisse Analogie zu den Eiweissstühlen, indem hier offenbar ein gewisser Zusammenhang besteht zwischen procentualem Gehalt an Trockensubstanz und an Ammoniak, d.h.: je geringer der procentuale Wassergehalt des frischen Kotes, um so höher war die Alkalescenz und um so beträchtlicher die Werthe für Gesammt-Ammoniak und freies NH_3. Es ist also ohne Zweifel die Verweildauer im Colon derjenige Factor, welcher der Fäulniss Zeit lässt, sich zu entwickeln, denn im Dickdarm findet bekanntlich die Eindickung des Darminhaltes statt.

Fragen wir nun, welches Material im Dickdarm der Fäulniss anheimfällt und die relativ hohen Ammoniak- und Alkalescenz-Werthe bei der stickstoffarmen Gemüse-Obstnahrung bedingt, so kommen hier in erster Linie die in vermehrter Menge desquamirten Darmepithelien, und die in gesteigertem Maasse secernirten intestinalen Verdauungssäfte, sowie der Darmschleim in Betracht.

Bekanntlich hat Schittenhelm[1]) nachgewiesen, dass bei grober, cellulosereicher Kost eine vermehrte Epithelabschilferung, und in Folge dessen auch eine verstärkte Purinbasen-Ausscheidung (Zerfall der Epithelkerne) im Koth einsetzt, und ferner hat Schlössmann[2]) festgestellt, dass der Nucleingehalt von chronischen Obstipationsstühlen sehr gering ist, während bei Gährungskatarrhen, Typhus, Darmtuberculose und Cholera nostras eine starke Vermehrung der Nucleo-Proteide in den Fäces zu constatiren war. Die Verminderung derselben bei chronischer Obstipation ist höchst wahrscheinlich durch intensive Spaltung derselben von seiten der Nuclease und intensive Resorption bedingt, und zum Theil auch durch Zersetzung vermittelst der Fäulnisserreger im Colon.

Hinsichtlich einer vermehrten Secretion von intestinalen Verdauungssäften können die Befunde von I. Wohlgemuth[3]) zur Erklärung herangezogen werden, welcher fand, dass nach Kohlehydratkost, im Vergleich zu Fett- oder Eiweissnahrung, die grössten Bauchspeichelmengen abgesondert wurden.

Auch die Befunde von Neumann[4]) kommen hier in Betracht, welche ergaben, dass die Cellulose eine beträchtliche Vermehrung der N-haltigen Darmwandabscheidungen incl. Bauchspeichel und Galle hervorruft, und zwar wahrscheinlich nicht nur durch gewisse Gährungsproducte (flüchtige Fettsäuren), sondern durch die Cellulose als solche. Selbst bei chronischer

1) Schittenhelm, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 81.
2) Schlössmann, Zeitschr. f. klin. Med. 1906. Bd. 60.
3) I. Wohlgemuth, Berl. klin. Wochenschr. 1907. No. 2.
4) Neumann, Archiv f. Hygiene. 1906. Bd. 58.



functioneller Obstipation findet nach Tomaszewski[1]) keine Verminderung der Secretion von Verdauungssäften im Vergleich zu gesunden Menschen statt. Eine Abstammung des Ammoniak aus Bakterienleibern, welche in Folge alkalischer Reaction, geringen procentigen Wassergehalts, minimaler Nahrungsreste und ungenügender Diffusion bakterieller Stoffwechselproducte nekrotisirten und dann der proteolytischen Wirkung von Trypsin und Erepsin und vielleicht auch von Bakterien-Proteasen unterlagen, ist natürlich im Bereich der Möglichkeit, doch ist bekanntlich bei wasserarmen Fäces in der Regel auch die Bakterienproliferation mehr oder weniger reducirt, und wird dieses Moment kaum sehr wesentlich in die Wagschale fallen. Eine seröse Transsudation oder Exsudation leichteren Grades in den Dünndarm, in Folge einer entzündlichen Reizwirkung flüchtiger Fettsäuren und Rückresorption des abgeschiedenen Wassers im Colon, ist bei Gemüse-Obststuhl VIII und IX nicht wahrscheinlich, da besonders im letzteren Stuhl IX der Gehalt des Kothes an den gesammten flüchtigen Fettsäuren ein auffallend niedriger war, d. h. 2,1296 g als Buttersäure berechnet in 100 g Trockensubstanz betrug.

Hingegen ist noch die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass in Folge des mechanischen Reizes der Cellulose und der chemischen Irritation durch deren Gährungsproducte (besonders niedere Fettsäuren) der von der Dünndarmschleimhaut in vermehrter Menge secernirte Schleim, in Folge des längeren Verweilens im Colon, ebenfalls zu stärkerer NH_3-Bildung Anlass geben kann. Eine ungenügende Proteolyse allfälliger in den Gemüsen und Früchten eingeschlossener Eiweisskörper kann bei Versuchsperson G (Stuhl IX) kaum in Betracht kommen, da es sich hier um einen ausgeprägten Fall chronischer functioneller Obstipation handelt, wo eine ausgezeichnete Ausnutzung der Cellulose stattgefunden, und wo auch die Bestimmung der flüchtigen Fettsäuren einen auffallend niederen Werth ergeben hat. Im Uebrigen stimmt auch der Procent-N-Gehalt des Stuhles IX in der Höhe von 4,56 pCt. mit dem von Schmidt und Strassburger[2]) für habituelle Obstipation angegebenen von 4,57 pCt. N gut überein, als Folge der abnorm guten Ausnutzung der Nahrung.

Dass das Fehlen einer alkalischen Reaction frisch entleerter Fäces, und das gleichzeitige Vorhandensein einer mehr oder weniger stark sauren Reaction kein Kriterium für den Mangel hoher Grade von Darmfäulniss abgiebt, ersehen wir aus Stuhl IX nach Fettdiät. Neben der enormen Acidität des Stuhles, welche in 100 g Trockensubstanz 577,0 ccm $^n/_{10}$ Säure beträgt, finden wir für Gesammt-Ammoniak einen Werth, welcher 596,1 ccm $^n/_{10}$ Lauge entspricht, d. h. 1,015 g Ammoniak in 100 g Trockensubstanz.

Da sich ausserdem bei diesem Koth (No. XI nach Fettdiät) hohe Werthe für freie und gebundene flüchtige Fettsäuren (entsprechend 60,0 ccm bezw. 660,6 ccm $^n/_{10}$ Säure, bezogen auf 100 g Trockensubstanz), sowie ein relativ niedriger Procentgehalt an Trockensubstanz (13,1 pCt.) findet, so liegt die Annahme sehr nahe, dass durch die secretorische und motorische Reizwirkung der freien flüchtigen Fettsäuren und vielleicht auch gewisser

1) Tomaszewski, Med. Klinik. 1909. No. 12.

2) Schmidt und Strassburger, Die Fäces des Menschen. 1910. S. 130.



freier höherer Fettsäuren und deren Alkaliseifen eine beträchtlich gesteigerte Secretion des Pankreas- und Darmsaftes nebst beschleunigter Peristaltik des Colons und vielleicht auch des Dünndarms erfolgte. In Folge der hohen NH_3-Werthe und der eher beschleunigten Passage ist eine Betheiligung von entzündlicher Eiweissabscheidung (Transsudation, Exsudation, Schleim) nicht ganz unwahrscheinlich.

So begegnete es uns auch nicht selten, dass stark saure, nicht alkalisch reagirende Gährungsstühle, z. B. bei acuter Verschlimmerung von cardialen Stauungszuständen, schon nach 2—3 Stunden, beim Stehenlassen bei Zimmertemperatur, ihre saure Reaction eingebüsst hatten und intensiv alkalische Reaction zeigten.

Ob die in den Verdauungssäften (Galle, Bauchspeichel, Darmsaft) enthaltenen Eiweisskörper zur Production dieser grossen NH_3-Mengen genügen, erscheint einigermaassen fraglich. Allerdings ist in Betracht zu ziehen, dass der Eiweissgehalt des Bauchspeichels nach Babkin und Sawitsch[1]) gerade bei vorwiegender Fettnahrung höher ist als bei Eiweiss- und Kohlehydratkost, in Folge Vorherrschens des nervösen Secretionsmechanismus des Pankreas (neuro-secretorische Reizwirkung der Säuren und Alkaliseifen) im Gegensatz zum Vasodilatin-Mechanismus, welch letzterer z. B. bei Fleisch- und Brotnahrung hauptsächlich in Function tritt. Die beiden zuletzt genannten Autoren stellten u. A. fest, dass nach Einwirkung von Seifen der Gehalt des Bauchspeichels an organischer Substanz 3,402 pCt. betrug und nach Milchgenuss sogar 5,148 pCt., während diese Werthe nach Brot- oder Fleischkost auf 1,818 bezw. 1,624 pCt. zurückgingen. Ferner ist zu berücksichtigen, dass nach den Untersuchungen von Popielsky[2]) die Quantität des alimentären Reizes auf die Menge des Bauchspeichels und die Intensität des alimentären Reizes auf die Concentration der Fermente in Folge grösserer Secretionsgeschwindigkeit einen beträchtlichen Einfluss ausübt. K. Glässner[3]) bestimmte den Eiweissgehalt des menschlichen Bauchspeichels auf 0,1744 g in 100 g Saft, und Schumm[4]) fand im menschlichen Pankreassaft einen Proteingehalt von 0,099 pCt., und Auerbach und Pick[5]) stellten refractometrisch bei Hunden im Bauchspeichel und Darmsaft einen Eiweissgehalt von 0,5—2,5 pCt. fest. P. Mendel[6]) und Gumilewsky[7]) bestimmten den Eiweissgehalt des paralytischen Darmsaftes, welcher dem aus Darmfisteln gewonnenen Darmsaft genau gleicht, zu 0,679 pCt. bezw. zu 0,47—0,64 pCt. des nativen Saftes. Wenn wir nun berücksichtigen, dass nach Glaessner täglich 500—800 ccm Bauchspeichel secernirt werden, so lässt sich aus seinen Angaben eine tägliche Ausscheidung von ca. 1,3952 g gelösten Eiweisses im Bauchspeichel

1) Babkin und Sawitsch, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1908. Bd. 56.

2) Popielsky, Deutsche med. Wochenschr. 1902. No. 48.

3) K. Glässner, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 40.

4) Schumm, Zeitsch. f. physiol. Chemie. Bd. 36.

5) Auerbach und Pick, Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt. 1912. Bd. 43. H. 2.

6) P. Mendel, Pflüger's Arch. 1896. Bd. 63.

7) Gumilewsky, Pflüger's Arch. Bd. 39.



berechnen. Leider ist über die täglichen Mengen des secernirten Darmsaftes beim Menschen unter normalen und pathologischen Verhältnissen, sowie bei verschiedener Nahrung unseres Wissens nichts Sicheres bekannt. Nur so viel scheint aus den Untersuchungen von Frouin[1]), Nagano[2]), Goldschmidt[3]), Pregl[4]), Hamburger und Hekma[5]) u. A. hervorzugehen, dass bei Pflanzennahrung bedeutend mehr Darmsaft abgesondert wird als bei Fleischkost und mehrere Liter im Tag soll betragen können beim Menschen (mehrere 100 ccm täglich beim Hund, und mehrere Liter bei Schafen und Pferden). Ueber Schwankungen des Eiweissgehaltes im Darmsaft bei verschiedener Nahrung, wie dieselbe beim Bauchspeichel nachgewiesen wurde, waren uns bis jetzt keine Angaben in der Literatur zugänglich.

Fassen wir nun die über den Darmsaft gemachten Angaben zusammen, so dürften wir wohl nicht fehlgehen mit der Annahme, dass beim Menschen normalerweise mindestens ebensoviel, wahrscheinlich aber noch bedeutend mehr (in Folge stärkerer Kohlehydratzufuhr) Darmsaft producirt wird als beim Hund. Es kommt dabei noch in Betracht, dass der Eiweissgehalt des Pankreas- und Darmsaftes nach den Untersuchungen von Mendel und Gumilewsky 0,47—0,67 pCt. des nativen Saftes beträgt. Bei einer secernirten Darmsaftmenge von 500—2000 g pro Tag, welche beim gesunden Menschen wohl nicht zu hoch geschätzt sein dürfte, wurden also ca. 2,35—13,4 g gelöstes Darmsafteiweiss in den Dünndarm abgeschieden, und ausserdem noch ca. 1,35 g Bauchspeicheleiweiss. Besteht aber eine beschleunigte Dünndarmperistaltik und in Combination damit noch eine Hypersecretion von Bauchspeichel und Darmsaft, wie z. B. in Folge nervöser oder entzündlicher Reizung der Darmdrüsen und des Pankreas, und eventuell ausserdem noch eine seröse Transsudation oder Exsudation ins Darmlumen, so wird man zugeben, dass ganz beträchtliche Mengen von gelöstem Eiweiss zur Verfügung stehen können, welche in geringerem oder grösserem Umfang schon im Colon, selbst bei beschleunigter Peristaltik desselben, der Fäulniss anheimzufallen vermögen, und eine mehr oder weniger starke alkalische Reaction der Dejectionen durch Abspaltung von Ammoniak bewirken. Wie wir unten noch sehen werden, dürfte selbst bei gesteigerter Absonderung von Dünn- und Dickdarmsaft das in denselben enthaltene Na- und K-Bicarbonat als maassgebender Factor der alkalischen Reaction des Coloninhaltes und der Fäces nicht ernstlich in Betracht kommen. Im Dünndarm ist dies erst recht nicht der Fall, da der das Coecum betretende Inhalt in der Regel saure oder neutrale Reaction aufweist.

Ein gesteigerter Procentgehalt der Fäces an Trockensubstanz kann keineswegs als Kriterium einer verminderten Secretion von Darmsaft oder Bauchspeichel aufgefasst werden, denn, wie wir oben gesehen haben, producirt eine cellulosereiche Kost eine grössere Menge von Darmsaft, als

1) Frouin, Soc. Biol. 1904. Bd. 56. S. 461.
2) Nagano, Pflüger's Arch. Bd. 90, und Mittheilung. aus d. Grenzgeb. Bd. 9.
3) Goldschmidt, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 11.
4) Pregl, Pflüger's Arch. 1895. Bd. 61.
5) Hamburger und Hekma, Journ. de phys. et de path. gén. 1902. T. 4. p. 805.



Fleischnahrung, welche abgesonderte Flüssigkeit im Dickdarm dem Process der Rückresorption unterliegt, wobei das in demselben enthaltene Eiweiss zum Theil verdaut und resorbirt, und zum anderen Theil der Fäulniss anheimfallen kann. Ein normaler oder gesteigerter Procent-Trockensubstanz-Gehalt der Fäces beweist auch nichts gegen das Bestehen einer isolirten entzündlichen Affection des Dünndarms, da die beschleunigte Dünndarmperistaltik in solchen Fällen nicht selten an der Ileocöcalklappe sistirt und die Eiweisskörper der Verdauungssäfte und der entzündlichen Abscheidungen nun Gelegenheit haben bei gleichzeitiger starker Wasserresorption im Colon zu faulen und beträchtliche NH_3-Mengen zu entwickeln. Dieses Moment ist besonders bei den sogenannten obstipativen Katarrhen zu berücksichtigen.

Um nun auf Stuhl XI nach Fettnahrung zurückzukommen, so ist zu berücksichtigen, dass das Fettrégime täglich $^3/_4$ Liter Sahne enthielt. Nicht nur klinische Beobachtungen, sondern auch experimentelle Untersuchungen von Nagano[1]) haben gezeigt, dass z. B. von 1 proc. Milchzuckerlösung im Ileum nur 22 pCt. resorbirt wurden, während 1 proc. Maltose- und Rohzuckerlösungen fast restlos aufgesaugt wurden. Auch die Untersuchungen von Hartje[2]) ergaben in Uebereinstimmung mit denjenigen von Höber, dass Milchzucker langsamer und schlechter resorbirt wird, als Traubenzucker, Galaktose, Maltose und Rohrzucker, und Hédon (cit. nach Hartje) konnte eine geringere Resorptionsgeschwindigkeit der Disaccharide gegenüber den Monosacchariden constatiren, in Folge der vorherigen nothwendigen fermentativen Spaltung in Monosen. Auch Weinland und Albertoni[3]) fanden eine langsamere Resorption des Milchzuckers als des Traubenzuckers im Dünndarm. Diese Befunde werden verständlich, wenn man bedenkt, dass weder der Bauchspeichel (Glässner) noch der Darmsaft (Nagano) den Milchzucker zu spalten vermag.

Für die Möglichkeit entzündlicher Reizwirkungen des Milchzuckers und seiner Gährungsproducte sprechen auch die Untersuchungen von Röhl[4]), welcher mit Milchzucker intensive Darmkatarrhe beim Hund und Menschen hervorrufen konnte.

In Folge dieser geringen Resorptionsfähigkeit des Milchzuckers ist es ohne weiteres klar, dass derselbe ein ausgezeichnetes Gährungsmaterial repräsentirt und durch seine Gährungsproducte, sowie auch durch das Milchzuckermolekül als solches (wasserentziehende Wirkung) die Darmschleimhaut reizend beeinflussen kann. Ausserdem erzeugt die Milch nach P. Müller[5]) eine vermehrte Absonderung der Darmsäfte, welche Wirkung durch den Gehalt an Milchzucker und die Bildung von höheren und manchmal auch niederen Fettsäuren und Alkaliseifen im Darm bedingt ist. Ob die erwähnten Reizwirkungen des Milchzuckers und seiner Derivate im Verband der Milch oder des Rahmes auch eine vermehrte

1) Nagano, Mittheil. aus d. Grenzgebieten d. Med. u. d. Chir. 1902. Bd. 9.
2) Hartje, Jahrb. f. Kinderheilk. 1911. Bd. 73.
3) Weinland und Albertoni, cit. nach Czerny-Keller. S. 282.
4) Röhl, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1905. Bd. 83. S. 523.
5) Müller, Zeitschr. f. Biol. 1900. Bd. 39.



Proliferation und Desquamation von Darmepithelien herbeiführen können, möchten wir bejahen, denn in verschiedenen Fällen von Gährungsdyspepsien (enterogene, gastrogene, cardiogene) resp. Gährungskatarrhen, gelang es uns, eine starke, zellige (epitheliale, lymphocytäre, plasmocelluläre und leukocytäre) Infiltration des Darmschleimes mit den genannten, grösstentheils fettig umgewandelten Zellen nachzuweisen. Es ist bei diesen Reizwirkungen der Nahrungscomponenten und ihrer bakteriellen Zersetzungsproducte aber noch zu berücksichtigen, dass nicht allein die Qualität der sauren Gährungsproducte und die Acidität des Darminhaltes für den Effect maassgebend ist, sondern in erster Linie die entzündliche Reizbarkeit der Mucosa, welche in der Hauptsache auf congenitaler Minderwerthigkeit der Darmschleimhaut beruhen dürfte. Auf diese Weise würde sich wohl der hohe Ammoniakgehalt bei Stuhl X und XI nach Fettnahrung am plausibelsten erklären. Eine vorwiegende Herkunft des Ammoniaks aus grösseren Mengen unresorbirten Nahrungseiweisses erscheint ohne Zweifel gezwungener, denn das in obiger Fettnahrung zugeführte Eiweiss war leicht resorbirbar und wurde keineswegs in einer den Bedarf übersteigenden Menge zugeführt. Immerhin ist in Anbetracht der Möglichkeit einer mehr oder minder gesteigerten Dünndarmperistaltik die Provenienz eines (kleineren) Theils des NH_3-Stickstoffs vom Nahrungs-Stickstoff nicht ausgeschlossen. Endlich ist auch noch abgestorbener, zerfallener Bakterien, als Quelle der gesteigerten Ammoniakausscheidung zu gedenken, denn bekanntlich zeigen gährende Stühle, nach den Untersuchungen von Schmidt und Strassburger eine Vermehrung der Bakterienmengen, und es ist eine schon von vielen Autoren nachgewiesene Thatsache, dass der grösste Theil der Fäcesbakterien nekrotisch ist und in Folge dessen der proteolytischen Wirkung des Trypsins und Erepsins anheimfallen kann. Die hohe Ammoniakmenge bei Stuhl X (Fettdiät) bei gleichzeitig niedrigem Quantum der flüchtigen Fettsäuren könnte ausser von der excitosecretorischen Wirkung des gespaltenen Fettes (höhere Fettsäuren und deren Alkaliseifen) auf Bauchspeichel und Darmsaft durch den entzündlichen Reiz der höheren Fettsäuren und des Milchzuckermoleküles bedingt sein, denn es unterliegt keinem Zweifel, dass nicht bloss niedere Fettsäuren, sondern auch höhere freie Fettsäuren (Studzinski, Intern. Beiträge von A. Bickel, Bd. 3, S. 287) in genügender Concentration eine katarrhalische Reizwirkung entfalten können. Auch Alkaliseifen können zum mindesten indirect, d. h. durch bakterielle Abspaltung niederer Fettsäuren entzündliche Irritation verursachen, wenn auch im vorliegenden Falle dieser Modus keine wesentliche Rolle spielen dürfte.

Was nun den Ammoniakgehalt des Stuhles XII nach Milchdiät betrifft, so demonstrirt derselbe die interessante Thatsache des Vorhandenseins ganz respectabler Ammoniakmengen (408,8 mg Gesammt-Ammoniak in 100 g Trockensubstanz), wobei wir uns erinnern wollen, dass unter sämmtlichen untersuchten Stühlen das Minimum an Gesammt-Ammoniak in 100 g Trockensubstanz 186,35 mg und das Maximum 1015,39 mg betrug. Es ist auch bemerkenswerth, dass der Unterschied zwischen dem Gehalt der Fleischstühle an Gesammt-Ammoniak und den Milch-

stühlen garnicht so sehr gross ist, indem erstere in 100 g Trockensubstanz 576,77—608,28 mg Gesammt-Ammoniak enthalten. Zur Erklärung dieser relativ hohen Ammoniakwerthe nach Milchdiät kann der Umstand dienen, dass nach Genuss von gekochter Milch in Folge Abtödtung der obligaten Milchbakterien (B. coli und B. lact. aerogenes) die Caseinfäulniss leichter von statten geht, indem einmal die antagonistische Wirkung der genannten beiden Gährungserreger auf die Fäulnissbakterien im Darmkanal eine Reduction erleidet, und ausserdem offenbar die Alkoholgährung des Milchzuckers und die dabei stattfindende Production fäulnisshemmender Aldehyde und Ester eingeschränkt wird. Ferner ist zu berücksichtigen, dass bei Milchgenuss eine vermehrte Secretion der intestinalen Verdauungssäfte auftritt, wodurch natürlich günstige Gelegenheit gegeben ist, dass die darin gelösten Eiweisskörper rasch der Fäulniss anheimfallen können. Endlich ist noch zu erwägen, dass der Milchzucker und seine Gährungsproducte im Stande sind, eine entzündliche Reizwirkung auszulösen, und dass die dabei abgeschiedenen, eiweisshaltigen Producte der Darmwand in Folge Fäulniss ebenfalls einen Beitrag zur Ammoniakbildung liefern können.

Bei dem genannten Milchstuhl No. XII bemerken wir, ähnlich wie beim Fettstuhl XI, einen enormen Werth für freie und gesammte flüchtige Fettsäuren, und zwar den Maximalwerth sämmtlicher untersuchter Stühle, was nicht unerklärlich ist, wenn wir bedenken, dass in $2^3/_4$ Liter Milch täglich über 100 g Milchzucker zugeführt wurden, auch besteht die Möglichkeit der bakteriellen Spaltung der im Milchfett enthaltenen höheren Fettsäuren zu flüchtigen Fettsäuren, sowie der Entstehung der Letzteren aus Casein. Ferner ist auch der Anwesenheit von Triglyceriden flüchtiger Fettsäuren in der Milch Erwähnung zu thun. Der niedrige Procentgehalt des Milchstuhles an Trockensubstanz (9,5 pCt.) deutet darauf hin, dass derselbe in Folge der peristaltikanregenden Wirkung der sauren Gährungsproducte den Dünn- und Dickdarm mit vermehrter Geschwindigkeit passirt hat, sodass ausser den obengenannten Hemmungsfactoren der Fäulniss unserer Ansicht nach auch der kurzen Verweildauer des Darminhaltes, und zwar besonders im Colon sigmoideum und Rectum eine bedeutsame Rolle als fäulnisseinschränkendem Factor zuzuschreiben ist.

Anderseits steht aber durch diese Untersuchungen die Thatsache fest, dass auch Gährungsstühle, wie z. B. Stuhl XI, Ammoniakmengen enthalten können, welche sogar die der Fleischstühle übertreffen. Auch eine stark saure Reaction eines Gährungsstuhles kann also niemals als Beweis angeführt werden, dass Fäulniss in denselben fehlt, oder nur in geringem Grade in Betracht kommt, da speciell in breiigen und flüssigen Stühlen eine hochgradige Neutralisation des gebildeten Ammoniaks durch niedere und höhere Fettsäuren u. s. w. möglich ist und auch thatsächlich vorkommt. Da wir nun gesehen haben, dass maximale Ammoniakwerthe bei Stühlen vorkommen, welche nur sauer, und zwar stark sauer reagiren, so ist es jedenfalls rathsam bei der Entscheidung der Frage, ob in einem gegebenen Fall eine Gährungsdyspepsie oder ein Gährungskatarrh vorliegt, grosse Vorsicht walten zu lassen, besonders da Schleim, gelöstes Eiweiss und Albumosen, im frischen Koth nicht selten fehlen oder bereits zu



Aminosäuren abgebaut wurden, resp. schon im Dickdarm der Fäulniss anheimgefallen sind.

Was nun den Ammoniakgehalt der Stühle I und II nach Schmidt-scher Probe-Darmdiät betrifft, so steht derselbe hier an der unteren Grenze sämmtlicher gefundenen Werthe, welche Erscheinung zum Theil mit der gesteigerten Transportgeschwindigkeit in Folge der sauren Gährungsproducte im Dickdarm zusammenhängen dürfte. Es ist aber noch einer anderen Möglichkeit hier Erwähnung zu thun, indem nach den Untersuchungen von Iwanoff[1]) die bei der Alkoholgährung gebildeten Aldehyde und Ester auf die Proteolyse eine hemmende Wirkung in Form einer negativ katalytischen Reaction ausüben.

Dieselbe besteht nach Schwarz (cit. nach Iwanoff) darin, dass die entstehenden Methyl- und Aethyl-Aldehyde an die Eiweisskörper, Albumosen, Peptone und Aminosäuren gebunden werden, welche Verbindungen gegen Trypsin und Erepsin, und wahrscheinlich auch gegen die proteolytischen Fermente der Fäulnissbakterien sich resistent verhalten. Zum Zustandekommen der Hemmungswirkung der Aldehyde ist aber die Abwesenheit saurer Phosphate nothwendig, welche Bedingung jedenfalls nicht immer erfüllt ist, denn die im Magen durch die Salzsäure, aus den neutralen Nahrungs-Phosphaten entstehenden sauren Phosphate können, falls sie nicht durch Resorption bei Zeiten dem Darminhalt entzogen werden, diese negative katalytische Reaction der Aldehyde vollständig aufheben.

Eine directe hemmende Wirkung auf die Proteolyse und Eiweissfäulniss durch Stärke oder Zucker ist im Darmkanal ausgeschlossen, da hierzu nach Iwanoff 30—40 proc. Zuckerlösungen nothwendig sind; die hemmende Wirkung von Kohlehydraten auf die Eiweissfäulniss hängt also, nach unseren bisherigen Kenntnissen, zum Theil davon ab, inwieweit die Alkoholgährung der verschiedenen Zuckerarten mit ihrer Aldehyd- und Ester-Production an den Gährungsvorgängen im Darmkanal sich betheiligt und ausserdem wohl von dem Umstand, dass durch eine geeignete vorwiegende Kohlehydratzufuhr ein weniger günstiger Nährboden für die Fäulnisserreger geschaffen wird. Es ist jedoch dieser letztere Effect an die Bedingung geknüpft, dass durch eventuelle Gährungsproducte keine entzündliche Darmreizung provocirt wird.

Um nun auf die relativ geringen Ammoniakmengen der Stühle I und II nach Probe-Darmdiät zurückzukommen, ist zu bemerken, dass dieselben keineswegs ein Fehlen oder ein Vorhandensein nur geringer Mengen fäulnissfähigen Materials, wie z. B. von der Darmwand abgeschiedener, gelöster Eiweisskörper und deren Derivate (Serumalbumin, Nucleoalbumine, Albumosen, Aminosäuren u. s. w.) bedeuten, da die letzteren eventuell erst nachträglich, bei der Brutschrankprobe, durch Zunahme der Fäulniss, oder durch directen chemischen Nachweis am frisch entleerten Koth, ihre Anwesenheit verrathen. Aber auch bei der „Nachgährung“ resp. „Nachfäulniss“ im Brutschrank kann alkalische Reaction, trotz intensiver und rasch sich entwickelnder Fäulnissvorgänge,

1) Iwanoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 42. S. 464.



ausbleiben, wenn nämlich die Kohlehydratgährung sich noch rascher und stärker geltend macht. Auch die Berücksichtigung der Gasentwicklung dürfte nicht selten im Stiche lassen, da uncontrollirbare Neutralisationsprocesse saurer und basischer Producte (niedere und höhere Fettsäuren, Kohlensäure, Schwefelwasserstoff, Mercaptan, Ammoniak, Amine) und eventuell auch mehr oder weniger hochgradige Gasabsorption in der Flüssigkeit der Gährungsröhrchen die Beurtheilung erschweren können.

Wie namentlich aus den Untersuchungen von Höber[1]) hervorgeht, besitzt das Ammoniak eine ausserordentlich hohe Absorbirbarkeit in Wasser. Zum Vergleich lasse ich hier die Absorptionscoefficienten einiger Darmgase bei 0° und einem Partialdruck von 760 mm Hg folgen:

Absorptionscoefficient	des Ammoniaks	1298,9
„	„ Schwefelwasserstoffs .	4,686
„	der Kohlensäure	1,712
„	des Wasserstoffs	0,020

Diese enormen Unterschiede der Absorptionscoefficienten beim Ammoniak, gegenüber den anderen drei Gasen, benöthigen keiner weiteren Erörterung.

Es ist aber zuzugeben, dass im Darmkanal höhere Temperaturverhältnisse herrschen, doch dürften die thermischen Bedingungen daselbst kaum genügen, um eine vollständige Verminderung der Absorbirbarkeit des Ammoniaks herbeizuführen, denn der Coefficient des letzteren beträgt bei gewöhnlicher Temperatur immer noch 600 (Remsen-Seubert).

Der ausschlaggebende Factor bei der Abscheidung leichtfaulender Eiweisskörper von Seiten der Darmwand, in Folge einer durch niedere Fettsäuren und andere Gährungsproducte bedingten Reizung, ist ohne Zweifel der Grad der Empfindlichkeit der Darmmucosa, und erst in zweiter Linie rangirt die absolute Grösse des entzündlichen Reizes. Dies ist natürlich ein ganz individuelles Moment, indem bei dem einen Patienten schon eine geringe Menge von Gährungssäuren eine maximale Transsudation oder Exsudation und Schleimsecretion sowie Epithelabschilferung hervorrufen kann, während bei einem anderen Individuum, trotz grösserer absoluter Mengen saurer Gährungsproducte, die Darmschleimhaut entweder garnicht, oder nur in minimalem Maasse entzündlich reagirt. Erwähnenswerth ist auch hier wieder die Thatsache, dass der Stuhl II (nach Schmidt'scher Probe-Darmdiät) nur sauer reagirt, und trotzdem etwas mehr Gesammt-Ammoniak enthält als Stuhl I der gleichen Versuchsperson A., welcher zu gleicher Zeit sauer und alkalisch war.

Dieses gleichzeitige Vorhandensein saurer und alkalischer Reaction der Fäces trat ausserdem besonders bei den Gemüse-Obststühlen in Erscheinung, und erklärt sich dadurch, dass der Koth eben ein mechanisches Gemenge von gährenden und faulenden, resp. sauer und alkalisch reagirenden Substanzen darstellt. Inwieweit eine gegenseitige Absättigung der sauren und basischen Valenzen im Darminhalt statt hat, hängt ohne Zweifel in erster Linie von der Consistenz und insofern wesentlich von der Geschwindigkeit der Passage, besonders im Coecum,

1) Höber, Pflüger's Archiv. 1912. H. 1—3.



Colon ascendens und transversum, ab, weil in diesen Darmbezirken der Durchmischungsprocess (antiperistaltische und kleine Pendelbewegungen) in der Hauptsache vor sich geht. Es ist dabei auch im Auge zu behalten, dass bei der Eiweissfäulniss nicht bloss basische, sondern auch saure Producte entstehen, wie z. B. Schwefelwasserstoff, niedere Fettsäuren, aromatische Säuren u. s. w., welche untereinander ebenfalls sich in grösserem oder geringerem Umfange absättigen können. Einige quantitative Bestimmungen des Schwefelwasserstoffs, welche wir zur Klärung dieser Frage vornahmen, haben uns Werthe von 0,1—0,018 g H_2S in 100,0 g Trockensubstanz ergeben, woraus sich 2,94—5,20 ccm $n/_{10}$ H_2S berechnen lässt. Die gefundenen Quantitäten H_2S würden also nur zur Neutralisation ganz minimaler Ammoniakmengen hinreichen. Bezüglich Mercaptan ergaben sich Quantitäten von 0,006—0,0092 g in 100,0 g Trockensubstanz; die neutralisirende Wirkung dieser Substanz ist hier also noch geringer als die des Schwefelwasserstoffs.

Höhere Werthe des Gesammt-Ammoniaks der Fäces, bei Fehlen von gelöstem Eiweiss und Albumosen, sowie bei herabgesetztem procentigem Trockensubstanzgehalt und selbst bei alleinigem Bestehen saurer Reaction, deuten auf vermehrte Darmfäulniss, in Folge gesteigerter Production fäulnissfähiger Substanzen der Darmwand (Schleim, Epithelien, seröses Transsudat oder Exsudat, eventuell auch der Verdauungssäfte).

Besteht statt saurer Reaction aber eine alkalische, besonders in Combination mit hohen Werthen für niedere Fettsäuren und NH_3, und ist damit noch eine gesteigerte Ausscheidung von Chloriden und ein erhöhter procentiger Wassergehalt verbunden, so ist selbst bei Fehlen von gelöstem Eiweiss und von Albumosen eine Abscheidung serösen Transsudates oder Exsudates durch die Darmwand als höchst wahrscheinlich anzunehmen. Im Uebrigen können die Albumosen und gelösten Eiweisskörper bereits zu Aminosäuren abgebaut sein, deren Anwesenheit in den Fäces wiederholt quantitativ von uns festgestellt wurde.

Dass bei diarrhoischen Stühlen meist eine Verminderung des Trypsins[1]) nachzuweisen ist, dürfte zum Theil mit der Verdünnung des Darminhaltes durch das ausgeschiedene seröse Exsudat oder Transsudat zusammenhängen. Ausserdem ist in Analogie zum Magen die Annahme nicht unberechtigt, dass bei solchen entzündlichen Zuständen der Darmschleimhaut, welche mit Abscheidung seröser Flüssigkeit einhergehen, häufig eine Verminderung der Fermentsecretion der Darmschleimhaut und des Pankreas sich hinzugesellt. Hohe Werthe für Ammoniak bei den wasserarmen echten Obstipations- und secundären Eindickungsstühlen, können aber auch durch eine normale oder sogar subnormale Menge fäulnissfähiger Substanzen, wie Epithelien, zerfallende Bakterien (besonders Coli-Bacillen), Darmschleim, Reste der Verdauungssäfte zu Stande kommen, und zwar hauptsächlich in Folge der langen Verweildauer im Colon und der dadurch bedingten Möglichkeit einer gesteigerten Ausnutzung eiweissartiger Substanzen durch die Fäulnissbakterien bei normaler oder sogar beschleunigter Dünndarmperistaltik.

1) **Brugsch**, Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 52; Ury, Intern. Beiträge von Bickel. 1910. Bd. 1.



II. Verhalten der flüchtigen Fettsäuren.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, schwankt die Menge der gesammten flüchtigen Fettsäuren, auf welche es bei der Kohlehydrat-Gährung hauptsächlich ankommt, in 100 g frischem Koth, zwischen einer Acidität von 35,0 und 121,2 ccm $^{n}/_{10}$ Säure, entsprechend 0,3080 und 1,0665 g als Buttersäure berechnet. Betrachten wir die auf 100 g Trockensubstanz sich beziehenden Zahlen für flüchtige Fettsäuren, so ergeben sich Aciditätswerthe von 181,2—1275,6 ccm $^{n}/_{10}$ Säure, entsprechend 1,5945—11,2252 g als Buttersäure berechnet. Da, wie wir unten sehen werden, nachgewiesenermaassen die Möglichkeit besteht, dass flüchtige Fettsäuren nicht bloss aus Kohlehydraten, sondern auch aus Eiweisskörpern und Fetten hervorgehen können, so ist es auch von praktischem Interesse bei der diätetischen Behandlung der verschiedenen Typen pathologischer Darmgährung bezw. gesteigerter Production flüchtiger Fettsäuren (intestinale, gastrogene und cardiogene Gährungs-Dyspepsien, Mehl-Nährschaden, Zucker-Nährschaden u. s. w.) sich über den Einfluss genannter Nahrungsstoffe auf die Entwicklung niederer Fettsäuren eine möglichst klare Vorstellung bilden zu können.

Zunächst fällt bei der Vergleichung der tabellarischen Ziffern auf, dass die Stühle nach Eiweissdiät die niedrigsten Werthe für die gesammten flüchtigen Fettsäuren aufweisen, d. h. eine Acidität von 181,2—328,4 $^{n}/_{10}$ Säure, entsprechend 1,5945—2,8899 g Buttersäure in 100 g Trockensubstanz. Alle drei Eiweissstühle enthalten in Folge der relativ hohen Ammoniakwerthe die flüchtigen Fettsäuren lediglich in gebundenem Zustande und reagiren in Folge dessen nur alkalisch. In wie weit diese flüchtigen Fettsäuren der Eiweissstühle vom Eiweiss der Nahrung und der Darmwandabscheidungen incl. Darmbakterien oder von den geringen Kohlehydrat- und Fettbeilagen abstammen, soll unten erörtert werden.

Der Eiweissstuhl III (Versuchsperson B) sticht hervor durch den Werth von 328,4 $^{n}/_{10}$ Säure, welcher die der beiden anderen Eiweissstühle wesentlich überragt. Eine Erklärung dieser Erscheinung giebt uns der Milchstuhl XII, welcher unten noch besprochen werden wird. Die Versuchsperson B hatte nämlich vor Beginn ihres Versuches eine 3tägige absolute Milchcur (täglich $2^{1}/_{2}$—3 Liter Milch) absolvirt. In Folge dieses günstigen Nährbodens hatte die Gährungsflora im Darmkanal ein bedeutendes Uebergewicht erlangt, welches trotz mehrfacher Reinigung des Darmes mit Wasserklysmen vor Beginn des Eiweissversuches seinen Einfluss auf die Fäulniss und die Gährungsvorgänge während der Eiweissperiode einige Tage hindurch geltend machte, dann aber den Fäulnissbakterien die Vorherrschaft abtrat.

Wie der Stuhl IV der gleichen Versuchsperson B zeigt, ist die Menge der gesammten flüchtigen Fettsäuren daselbst bereits auf 193,2 ccm $^{n}/_{10}$ Säure zurückgegangen, entsprechend 1,7001 g Buttersäure in 100 g Trockensubstanz. Bei Eiweissstuhl V endlich beträgt die Menge der flüchtigen Fettsäuren nur 1,5945 g als Buttersäure berechnet in 100 g Trockensubstanz. Es ergiebt sich also zur Evidenz eine **ganz bedeutende Einschränkung der Production flüchtiger Fettsäuren**



bei vorwiegender oder ausschliesslicher Eiweissdiät, welche Thatsache in Folge der entzündlichen Reizwirkung dieser Säuren (bei ausreichender Concentration derselben oder bei gesteigerter Reizbarkeit der Schleimhaut) für die diätetische Behandlung abnormer Kohlehydrat-Gährung und bakterieller Fettzersetzung von beträchtlicher praktischer Bedeutung ist.

Die Gemüse-Obststühle VII und VIII bilden bezüglich der Menge der flüchtigen Fettsäuren den Uebergang von den Eiweissstühlen zu den extremen Gährungsstühlen, wie letztere durch Stuhl II, XI und XII repräsentirt werden. Der Gemüse-Obststuhl IX nimmt vermöge seiner Provenienz von einer Patientin mit habitueller Obstipation von atonischem Typus eine besondere Stellung ein.

Die beiden Gemüse-Obststühle VII und VIII reagiren deutlich sauer und zugleich alkalisch, jedoch in verschiedenem Grade. Es ist auch hier wieder bemerkenswerth, dass Stuhl VIII trotz seiner schwächeren alkalischen Reaction beträchtlich mehr Gesammt-Ammoniak enthält als Stuhl VII, was sich dadurch erklärt, dass letzterer in Folge seiner grösseren Menge flüchtiger Fettsäuren weniger freies Ammoniak aufweist. Durch das gleichzeitige Vorkommen von saurer und alkalischer Reaction documentiren die Stühle VII und VIII, sowie Probediät-Stuhl I, das Nebeneinanderbestehen von Fäulniss und Gährung, jedoch erhalten wir aus der Reaction der Fäces allein keinen sicheren Anhaltspunkt über das Intensitätsverhältniss der beiden Zersetzungsrichtungen. Wie wir oben gesehen haben, sind Fäulniss und Gährung aber auch bei einer Anzahl von Stühlen miteinander combinirt, welche entweder nur saure, oder nur alkalische Reaction aufweisen, und zwar in einer nicht ohne weiteres zu taxirenden quantitativen Relation. Besonderes Interesse verdient nun der Gemüse-Obststuhl IX von einer Patientin mit habitueller, atonischer Obstipation. Dieselbe bewältigte die aus Mohrrüben, Wirsingkohl, Apfelmuss, Grahambrod, Wasser und schwarzem Kaffee bestehende Versuchsnahrung ohne die geringste subjective Störung von Seiten des Magen-Darmkanals.

Von einer Auftreibung des Darmes durch Gase, oder von einem Abgang von Flatus war keine Rede. Im Abdomen herrschte nach Angabe der Patientin (51 Jahre) bei jeder Art von Diät „absolute Ruhe“, und zwar von frühester Jugend an. Der Stuhl musste regelmässig mittelst Klysmen herausgeholt werden.

Wie nun die tabellarische Aufstellung ergiebt, ist der Werth für gesammte flüchtige Fettsäuren hier auffallend niedrig und muss unter die Minimalwerthe der untersuchten Stühle rubricirt werden. Derselbe beträgt auf 100 g Trockensubstanz 242,0 ccm $^{n}/_{10}$ Säure, entsprechend 2,1296 g als Buttersäure berechnet; die Reaction des Stuhles war ziemlich stark alkalisch. Das Gesammt-Ammoniak entsprach einer Alkalescenz von 281,7 ccm $^{n}/_{10}$ Lauge, entsprechend 479,8 mg Ammoniak. Saure Reaction fehlte und mikroskopisch waren nur Spuren von Cellulose nachzuweisen. Wie sind nun diese Verhältnisse zu deuten? Man darf wohl annehmen, dass die auffallend geringe Menge von flüchtigen Fettsäuren in der Hauptsache durch eine primär constitutionell gesteigerte Ausnutzung der Cellulose, sowie auch der Stärke zu Stande gekommen ist,



wie dies bereits Schmidt und Strassburger, sowie Lohrisch und Möller supponiren.

Bezüglich des Procent-Trockensubstanz-Gehaltes muss bemerkt werden, dass derselbe schätzungsweise zwischen 28 und 30 pCt. betragen haben mag. Eine exacte Feststellung desselben war nicht möglich, da der Stuhl per Wasserklysma herausgeholt werden musste. Ob nun diese abnorm gute Ausnutzung der Cellulose durch eine vom Darm oder Pancreas gelieferte Cellulase und Cellobiase zu Stande kommt, oder ob das Verschwinden des grössten Theils der Cellulose durch bakterielle Zersetzung bedingt ist, kann noch nicht absolut sicher entschieden werden. Nach den Untersuchungen von H. Pringsheim[1]) über den fermentativen Abbau der Cellulose durch verschiedene Cellulose-Vergährer, enthalten die Letzteren 3 Fermente: 1. eine Cellulase, welche die Cellulose hydrolytisch in Cellobiose spaltet; 2. eine Cellobiase, welche die Cellobiose und auch andere Zuckerarten in Traubenzucker überführt; 3. ein Gährungsferment, welches den Traubenzucker der Gährung unterwirft.

Pringsheim ist es nun gelungen, die hydrolytischen Spaltungsproducte der Cellulose, d. h. also die Cellobiose und den Traubenzucker, durch geeignete Versuchsbedingungen zu isoliren. Es scheint uns nun sehr wohl möglich, dass der Darmkanal der habituellen Obstipanten ein auf congenitaler Anlage beruhendes, abnorm gutes fermentatives Spaltungsvermögen der intestinalen Verdauungssäfte und endocellulären Fermente und eine abnorm gesteigerte resorptive Energie für Maltose und Traubenzucker und vielleicht auch Cellobiose besitzt (sowie auch für Abbau-Producte der Eiweisskörper und die Seifen und Fettsäuren), sodass die Gährungsfermente der Cellulose-Vergährer (B. amylobacter u. s. w.) wenig oder keine Gelegenheit finden, obige Zucker in Methan, Kohlensäure, Wasserstoff, Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure und andere niedere Fettsäuren überzuführen. Trotz gegentheiliger Behauptungen halten wir es für nicht ausgeschlossen, dass der menschliche Darm incl. seiner drüsigen Anhänge die Möglichkeit einer Cellulose- und Cellobiose-Production besitzt, welche bedeutenden individuellen Schwankungen unterworfen ist, und besonders deutlich bei Personen mit habitueller Obstipation sich geltend macht, im Gegensatz zu den intestinalen Gährungsdyspeptikern.

Wir möchten bei dieser Gelegenheit auch bemerken, dass eine primäre Verlangsamung der Darminhalts-Passage allein noch nicht genügen dürfte die so beträchtlich gesteigerte Ausnutzung bei habitueller Obstipation zu erklären, denn zu einer erhöhten Ausnutzung sämmtlicher Nahrungscomponenten gehört u. E. nicht nur eine längere Verweildauer, sondern auch die Fähigkeit des Magens, der Darmwand und speciell des Pankreas, zu vermehrter, fermentativer Spaltung der Nahrungsstoffe sowie eine gleichzeitig gesteigerte resorptive Energie der Mucosa (besonders des Dünndarms), da bei längerem Verharren von gelösten Nahrungssubstanzen im Darmlumen die Gährungs- und Fäulniss-Erreger sich derselben bemächtigen. Dass eine ausgezeichnete peristolische und peristaltische Function des Magens für die Ausnutzung der Nahrung und speciell

1) H. Pringsheim, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912. Bd. 78.



der Kohlehydrate im Zusammenhang mit der Schichtung der Speisen von hervorragender Bedeutung ist, soll nur angedeutet werden.

Bei der Betrachtung der beiden Fettdiätstühle X und XI (Versuchsperson H) fällt auf, dass ersterer Werthe für die gesammten flüchtigen Fettsäuren zeigt, welche die Minimalwerthe um weniges übertreffen, nämlich eine Acidität von 316,6 ccm $^{n}/_{10}$ Säure, entsprechend 2,7860 g flüchtiger Fettsäure, als Buttersäure berechnet, bezogen auf 100 g Trockensubstanz. Dieser Stuhl zeigte auch schwach alkalische Reaction, dahingegen keine saure, und enthielt freies Ammoniak. Das Gesammt-Ammoniak bewegte sich an der oberen Grenze der Ammoniakwerthe, combinirte sich also hier mit niederen Zahlen für die gesammten flüchtigen Fettsäuren. Es tritt nun die Frage an uns heran, ob speciell der Dünndarm der Versuchsperson H, auf Reizung durch niedere Fettsäuren, ganz besonders intensiv durch Production von intestinalen Verdauungssäften entzündlicher Abscheidungen (Schleim, Transsudat u. s. w.) reagirte, oder ob auch eine gesteigerte Reizbarkeit gegen höhere Fettsäuren bestand. Auf Grund klinischer Erfahrungen möchten wir letztere Möglichkeit nicht von der Hand weisen, denn nicht zu selten begegnet man Patienten mit chronischen Darmkatarrhen, welche selbst auf Genuss von tadelloser Butter mit einer Exacerbation der enteritischen Beschwerden reagiren. Ausserdem sprechen auch die experimentellen Untersuchungen von Studzinski[1]) mit Oelsäure in diesem Sinne. Allerdings ist in solchen Fällen auch mit der Abspaltung niederer Fettsäuren aus den höheren zu rechnen, und diese Frage complicirt sich noch mehr, wenn wir in Erwägung ziehen, dass die Reizwirkung der flüchtigen Fettsäuren nicht nur proportional der Concentration derselben sich verhält, sondern dass, wie die Untersuchungen von Bokai[2]) gezeigt haben, die entzündliche Reizwirkung der einzelnen Gährungssäuren eine quantitativ verschiedene ist. Wenn wir endlich noch den Factor der individuellen Reizbarkeit der Darmschleimhaut in Betracht ziehen, so ist die Complication dieses Problems evident.

Bezüglich der höheren freien plus gebundenen Fettsäuren enthielt Fettstuhl X unter sämmtlichen untersuchten Stühlen die zweitgrösste Menge, entsprechend 685,0 ccm $^{n}/_{10}$ Säure und 19,454 g, als Stearinsäure berechnet in 100 g Trockensubstanz. Da der Stuhl nur alkalisch reagirte, so dürften diese höheren Fettsäuren grösstentheils oder vielleicht ausschliesslich in gebundener Form vorhanden gewesen sein, wobei eventuell beim Eindampfen auf dem Wasserbad zwecks Herstellung lufttrockenen Kothes eine thermische Dissociation der Ammoniumsalze höherer Fettsäuren stattgefunden haben mag.

Jedenfalls ist die Möglichkeit der Bindung von Ammoniak auch an höhere Fettsäuren nicht von der Hand zu weisen. Fettstuhl XI zeigt einen sehr starken Gehalt an flüchtigen, sowie auch an höheren freien plus gebundenen Fettsäuren. Es ist hier sehr mit der Möglichkeit bakterieller Abspaltung niederer Fettsäuren aus den höheren des Nahrungs-

1) J. Studzinski, Intern. Beitr. von A. Bickel. 1912. Bd. 3.

2) Bokai, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 24. S. 152.



fettes zu rechnen, wie dies Salge und Neuberg[1]) beim toxischen Entero-Katarrh nachgewiesen haben. Ferner ist in Folge des Gehaltes der Fettnahrung an Rahm ($^3/_4$ Liter täglich) die Vergährung des Milchzuckers in Betracht zu ziehen, sowie der Gehalt der verschiedenen Fettarten an Triglyceriden niederer Fettsäuren, welcher beispielsweise nach Magnus-Levy[2]) 2 pCt. der gesammten Fettsäure-Glycerin-Ester der Butter beträgt. Eine Abspaltung niederer Fettsäuren aus gewissen Eiweisskörpern, wie z. B. Casein, dürfte bei diesem Ernährungsregime nicht wesentlich ins Gewicht fallen und in wie weit eine Vergährung der Kohlehydrate der Mandelmilch bezw. der Mandeln, ferner des Amylums von 40 g Brod täglich und von 10 g Rohzucker pro die quantitativ betheiligt ist, ist schwer zu beurtheilen. Jedenfalls ist es nicht wahrscheinlich, dass die relativ geringen Mengen der zugeführten, leicht verdaulichen Kohlehydrate zu einem erheblichen Theil die Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren bedingt haben.

Fettstuhl XII, nach Milchdiät, ist deshalb theoretisch und praktisch bemerkenswerth, weil er die auch klinisch festgestellte Gährfähigkeit der Milch im menschlichen Darmkanal in evidenter Weise demonstrirt. Die Untersuchung auf flüchtige Fettsäuren ergab den Maximalwerth sämmtlicher untersuchter Stühle, d. h. eine Acidität von 1275,6 ccm $^n/_{10}$ Säure, entsprechend 11,2252 g niederen Fettsäuren als Buttersäure berechnet in 100 g Trockensubstanz, während der Minimalwerth dieser Säuren bei Eiweissdiät im Stuhl V einen Werth von 181,2 ccm $^n/_{10}$ Säure, entsprechend 1,594 g niederen Fettsäuren, aufwies. Zugleich beweist dieser Befund aber auch, welch' grossen Täuschungen man bei Ausnutzungsversuchen mit kohlehydratreicher Nahrung unterliegen kann, wenn nicht gleichzeitig die Gährungsverhältnisse genau berücksichtigt werden. Auf den Zusammenhang der Gährfähigkeit mit der schlechten Resorptionsfähigkeit des Milchzuckers wurde oben schon hingewiesen. Im Uebrigen ergiebt auch die exacte klinische Analyse, betreffs der Milchzuckertoleranz darmkranker Personen, dass mit der Verordnung von Milch bei acuten und chronischen Darmkatarrhen mehr Vorsicht am Platze ist, als es bisher häufig üblich war, und die traditionelle Auffassung der leichten Resorbirbarkeit und Reizlosigkeit der Milch dürfte, wenigstens was Darmkranke betrifft, eine wesentliche Einschränkung erfahren.

Ob die Combination von Milchzucker mit Fetten und Molkensalzen (Phosphate) in der Milch besonders günstige Verhältnisse für die intestinalen Gährungsvorgänge schafft, liegt nach neueren Beobachtungen sehr im Bereich der Wahrscheinlichkeit, und haben bereits Salge und Neuberg den Gedanken ausgesprochen, dass der Zucker bei Gegenwart von Fett in Folge intensiveren Bakterien-Wachsthums in stärkerem Maasse zersetzt wird. Auch Erfahrungen bei Erwachsenen lassen es als höchst wahrscheinlich erscheinen, dass die Combination von weniger leicht resorbirbaren Kohlehydraten mit Fetten geeignet ist für die Gährungsflora

1) Salge und Neuberg, Jahrb. f. Kinderheilk. 1904. Bd. 59.

2) Magnus-Levy, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels von C. v. Noorden. 1906.



einen besonders günstigen Nährboden zu schaffen. Nach den Untersuchungen der beiden oben genannten Autoren scheint der Zusammenhang der zu sein, dass gewisse Gährungserreger, bei Anwesenheit von Fetten und Alkaliseifen, eine bedeutend grössere Menge von Gährungsfermenten produciren, als dies beispielsweise bei der Combination von Eiweiss und Fett der Fall ist, oder von Eiweiss mit Kohlehydraten.

Was die Combination von Fett und Milchzucker mit den Molkensalzen anbetrifft, so wirken letztere nach Stoklasa[1]), Harden und Young[2]) als Coenzyme für die beiden Gährungsfermente, Zymase und Lactacidase. Bezüglich des wirksamen Princips unter den Molkensalzen dürfte es sich in erster Linie um Phosphate handeln, während z. B. die Chloride der Alkalien weniger auf die Gährungsprocesse, als auf die Erregbarkeit der Nerven- und Muskelsubstanz einwirken. Dass Milch nicht so gut ausgenutzt wird wie vielfach geglaubt wird, beweist auch die von Rubner[3]) festgestellte Thatsache, dass eine Erhöhung der Milchration ein fast proportionales Ansteigen der Milchkothmengen zur Folge hat, und zwar in Folge der schlechten Resorption der Kalkseifen und auch der ungenügenden Ausnutzung der N-haltigen Bestandtheile. Um eine Vorstellung zu ermöglichen über den Unterschied in der Beeinflussung der Gährungsprocesse durch Milchzucker einerseits und Traubenzucker andererseits, bei Einwirkung von B. coli auf je 100 g einer der beiden Zuckerarten, seien folgende Zahlen angeführt (L. Grimbert, cit. nach Röhmann, Biochemie, 1908):

	Milchzucker	Traubenzucker
Aethylalkohol . . .	6,84	Spuren
Essigsäure	25,43	14,30
L-Milchsäure . . .	Spuren	42,73
Bernsteinsäure . . .	29,76	0,00

Es geht also aus dieser Aufstellung hervor, dass Milchzucker durch B. coli hauptsächlich zu Bernsteinsäure und Essigsäure vergohren wird, während beim Traubenzucker die relativ unschädliche Milchsäure überwiegt. Ausserdem kommt noch die Alkoholproduction bei der Milchzuckergährung in Betracht.

Um nun auf den Stuhl XII (nach Milchdiät) zurückzukommen, so ist fernerhin der geringe Gehalt desselben an freien plus gebundenen höheren Fettsäuren bemerkenswerth, welcher den Minimalwerth sämmtlicher untersuchter Stühle repräsentirt; derselbe entspricht einer Acidität von 119,6 ccm $^{n}/_{10}$ Säure, entsprechend 3,397 g höheren Fettsäuren, als Stearinsäure berechnet, in 100 g Trockensubstanz. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass dieser Befund durch bakterielle Spaltung der höheren zu niederen Fettsäuren bedingt ist, und nicht durch normale oder gesteigerte Resorption der höheren Fettsäuren und Seifen. Im Uebrigen sprechen die Untersuchungen von Rubner[4]) dafür, dass die

1) Stoklasa, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909. Bd. 62.
2) Harden und Young, Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 40.
3) Rubner, Zeitschr. f. Biol. 1898. Bd. 36.
4) Rubner, Zeitschr. f. Biol. N. F. Bd. 1.



Gährungssäuren im Darm bei Ueberschreitung einer gewissen Concentration die Resorption erschweren und dadurch die Resorptionszeit für gewisse Substanzen, wie z. B. Gährungsproducte, verlängern. Offenbar muss durch eine osmotische Wasserströmung ins Darmlumen und durch entsprechend vermehrte Absonderung bicarbonatreichen Bauchspeichels und Darmsaftes die Acidität der Säurelösung im Darm erst durch Verdünnung und Neutralisation genügend herabgesetzt werden. Ob die niederen Fettsäuren und andere sauren Gährungsproducte in bestimmter Concentration, ähnlich wie Traubenzucker, einen erhöhten Quellungszustand des Darmepithels und damit eine gesteigerte Permeabilität der Darmwand für gewisse Salze, z. B. für Kochsalz u. s. w. herbeiführen (Salzfieber!) muss vorläufig noch dahingestellt bleiben, ist aber durchaus nicht unwahrscheinlich.

III. Procent-Gesammt-Fettgehalt.

Was den Gesammt-Fettgehalt der daraufhin untersuchten 7 Stühle betrifft, so beträgt derselbe normalerweise bekanntlich 10—25 pCt. der Trockensubstanz. Werthe über 30 pCt. erwecken nach Brugsch (l. c.) den Verdacht auf Störungen der Fettresorption. Bei Vergleichung der tabellarischen Werthe zeigen sich, wenn wir von den beiden Fettstühlen X und XI absehen, Schwankungen von 14,51—23,5 pCt., welche sich also innerhalb der physiologischen Breite bewegen. Es fällt nun auf, dass die Stühle II (Schmidt'sche Probe-Darmdiät), VIII (Gemüse-Obstdiät) und XII (Milchdiät) ganz ähnliche, und ziemlich niedrige Werthe für den Procent-Gesammt-Fettgehalt der Trockensubstanz aufweisen, d. h. zwischen 14,5 und 16,3 pCt., und zu gleicher Zeit hohe Werthe für die gesammten flüchtigen Fettsäuren erkennen lassen, d. h. 960,0, 619,2 und 1275,6 ccm $^{n}/_{10}$ Säure in 100 g Trockensubstanz. Es handelt sich hier also um 3 stark gährende Stühle. Bei intestinaler Gährungs-Dyspepsie fanden A. Schmidt und Strassburger ebenfalls eine Herabsetzung des Procent-Gesammt-Fettgehaltes der Trockensubstanz, mit einem Durchschnitt von 20,94 pCt. aus 3 untersuchten Stühlen, während die gleichen Autoren bei 3 gesunden Personen einen durchschnittlichen Fettgehalt von 23,24 pCt. bei Probe-Darmdiät constatirten. Ausserdem zeigen unsere 3 Stühle II, VIII und XII auch eine Steigerung des Procent-N-Gehaltes der Trockensubstanz, und zwar 7,3 pCt., 5,5 pCt. und 5,4 pCt., statt ca. 5 pCt. bei Gesunden. Es stimmen also die geringen Procentwerthe der Trockensubstanz, die Verminderung des Procent-Fettgehaltes und die Zunahme des Procent-N-Gehaltes der 3 Stühle II, VIII und XII ziemlich gut überein mit den Kriterien der intestinalen Gährungs-Dyspepsie von Schmidt und Strassburger[1]). Dazu gesellt sich noch als viertes Moment der hohe Werth für die gesammten flüchtigen Fettsäuren (5,4489—11,2252 g als Buttersäure berechnet in 100 g Trockensubstanz). Ob es sich hier um eine primäre constitutionelle Insufficienz der Cellulose- und Stärkeverdauung und der Resorption von Traubenzucker und Maltose handelt, oder um eine secundäre Resorptionsstörung des Zuckers und vielleicht auch der Gährungssäuren in Folge

1) Schmidt und Strassburger, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1901. Bd. 69.



portaler oder cardialer Stauung u. s. w., kann hier nicht weiter erörtert werden. Die ersten 3 Momente sind offenbar bedingt durch gesteigerte Dünndarm- und Dickdarmperistaltik mit consecutiver Verminderung des physiologischen Abbaues der Nahrung durch die Verdauungssäfte, durch vermehrte Secretion der letzteren (secretorischer Reizeffect der niederen Fettsäuren) und zum Theil auch durch Abscheidung entzündlicher Darmwandproducte, sowie durch Vermehrung des Bakterien-N.

Was nun noch den Procent-Fettgehalt der beiden Fettstühle X und XI betrifft, so erreichen dieselben die hohen Werthe von 54, 52 bezw. 52,88 pCt. der Trockensubstanz. Es dürfte keinem Zweifel unterliegen, dass bei beiden Stühlen, deren Urheber keine schwerere Erkrankungen von Pankreas, Leber und Darm aufweisen, eine Resorptionsstörung der Fette vorliegt, weil offenbar durch den ungewohnten Fettreichthum der Nahrung die Fettresorptionsgrenze überschritten wurde. Nach Rubner[1]) liegt die Assimilationsgrenze für Butter bei 350 g pro die. Allem Anschein nach besitzt der Darm für Fette bei weitem nicht die resorptive Leistungsfähigkeit wie für Eiweiss und leicht lösliche Kohlehydrate und finden sich ferner beträchtliche individuelle Schwankungen in der Fettausnutzung.

Der Procent-Fettgehalt der Trockensubstanz von 22,7 pCt. bei Stuhl V (nach Eiweissnahrung) und von 23,5 pCt. bei Stuhl IX (Gemüse-Obstdiät bei habitueller Obstipation) liegt in der Höhe des Mittelwerthes von Gesunden (23,24 pCt.), und von habituellen Obstipanten in der Höhe von 23,8 pCt. bei der fettarmeren Probe-Darmdiät, wie dies von Schmidt und Strassburger[2]) festgestellt wurde.

IV. Procent-N-Gehalt.

Bezüglich des Procent-N-Gehaltes der untersuchten Stühle ist Folgendes zu constatiren: zunächst ist zu erwähnen, dass diejenigen Fäces, welche höhere und höchste Werthe für die gesammten flüchtigen Fettsäuren aufweisen (mehr oder weniger typische Gährungsstühle), d. h. Koth I, II, VII, VIII und XII, auch eine mehr oder weniger beträchtliche Erhöhung des Procent-N-Gehaltes der Trockensubstanz, über die bei Gesunden übliche Durchschnittszahl von 5 pCt. (bei Probediät) constatiren lassen. In Uebereinstimmung damit fanden auch Schmidt und Strassburger bei intestinaler Gährungs-Dyspepsie eine Vermehrung des Procent-N-Gehaltes von 5,0 auf 5,9—6,02 pCt., welche sie als Zeichen einer leichten Verschlechterung der Ausnutzung N-haltiger Substanzen deuten, welche aber unseres Erachtens durch eine vermehrte N-Abscheidung der Darmwand (Verdauungssäfte und eventuell entzündliche Producte), gesteigertes Bakterienwachsthum, und häufig in geringerem Grade in Folge verminderter Resorption N-reicher Nahrungsbestandtheile, zu Stande kommt, denn wie aus den Untersuchungen von Schlössmann (l. c.) und von W. Röhl[3]) hervorgeht, findet sich bei Darmkatarrhen unter Zufuhr N-freierNahrung, wie z. B. Milchzucker u. s. w., eine Vermehrung des Darmwand-N bis um

1) Rubner, Zeitschr. f. Biol. 1879. Bd. 15.

2) Schmidt und Strassburger, Die Fäces des Menschen. 1910. S. 171.

3) W. Röhl, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1905. Bd. 83. S. 523.



das Dreifache, der Aschenbestandtheile (hauptsächlich Alkalien und Chlor) bis um das ca. Sechsfache, und der absoluten Menge der Trockensubstanz pro die bis um das Achtfache des Normalen. Ferner hat auch Schlössmann (l. c.) bei intestinalen Gährungskatarrhen eine vermehrte Abscheidung von Schleim und Serumalbumin von seiten der Darmwand nachgewiesen. Da nun zwischen Gährungs-Dyspepsie und -Katarrh leichteren Grades fliessende Uebergänge existiren dürften, so ist es zum Mindesten höchst wahrscheinlich, dass auch bei intestinaler Gährungs-Dyspepsie und abnormen Darmgährungen anderer Provenienz eine Steigerung der N-Abscheidung von Seiten der Darmwand gegenüber der Norm vorliegt, welche je nach der Grösse des chymogenen Reizes (bezw. nach Maassgabe der secretorischen und entzündlichen Reizbarkeit der Schleimhaut), vorwiegend oder ausschliesslich auf Verdauungssäfte bezw. auf katarrhalische Producte der Darmwand (Epithelien, Schleim u. s. w.) zurückzuführen ist. Im übrigen können statt gelöstem Eiweiss und Albumosen Aminosäuren auftreten, deren Nachweis wir in verschiedenen Stühlen führen konnten.

Auch unsere Beobachtungen haben ja gezeigt, dass trotz saurer Reaction sehr hohe absolute Ammoniakwerthe bei Gährungsstühlen vorkommen, welcher Befund sich durch eine gesteigerte Darmwandabscheidung (Schleim, Verdauungssäfte, Epithelien, Transsudat, seröses Exsudat) event. schon im Dünndarm erklären lässt.

Die Eiweissstühle III, V und der habituelle Obstipationsstuhl IX (Gemüse-Obstdiät) zeigen einen Procent-N-Gehalt etwas unterhalb des Normalen, d. h. 4,17; 4,52 und 4,56 pCt. Parallel damit gehen relativ hohe Procentwerthe an Trockensubstanz, d. h. 28,0; 27,9 und 21,9 pCt., welch letzterer Werth in Wirklichkeit ca. 28—30 pCt. beträgt, da betreffender Koth per Wasserklysma herausgeholt werden musste. Dieser Parallelismus von relativ niederem Procent-N-Gehalt und erhöhtem Procent-Trockensubstanzgehalt, wie er von Schmidt und Strassburger bei habitueller Obstipation nachgewiesen wurde (Mittelwerth für letztere 4,58 pCt. N), deutet auf eine gute, resp. abnorm gute Ausnutzung der N-haltigen Nahrungsmittel, ferner auf eine Reduction des Bakterien-Wachsthums und Fehlen entzündlicher N-haltiger Darmwandabscheidungen bei normalen Mengen intestinaler Verdauungssäfte. Es ist dabei auch die Möglichkeit zu erwägen, ob nicht ein erheblicher Theil des N der Darmwandabscheidungen des Dünndarms (Epithelien, Schleim, Verdauungssäfte) und nekrotischer Darmbakterien als Aminosäuren resorbirt wird, und nur ein kleiner Antheil derselben der Fäulniss im Dickdarm anheimfällt.

Der Stuhl IV (Eiweissdiät), welcher den subnormalen Gehalt an Trockensubstanz von 18,1 pCt. aufweist, zeigt einen hohen Procent-N-Gehalt von 7,02 pCt. Diese beiden Momente deuten darauf hin, dass die Ausnutzung der eiweisshaltigen Nahrung hier nicht so gut ist, wie bei den beiden Eiweissstühlen III und V, indem sich bekanntlich, entsprechend der beigemischten Mengen unverdauten Fleisches zu den Fäces, die Procentzahl des N, dem Procent-N-Gehalt des Fleisches von 15,4 pCt. nähert.



Der relativ niedere Procent-N-Gehalt der beiden Fettstühle X und XI, in der Höhe von 3,9 bezw. 4 pCt., erklärt sich ohne weiteres durch den hohen Procent-Fettgehalt der Trockensubstanz. Nach den Untersuchungen von Schierbeck[1]) müssen bezüglich des Procent-Gesammt-N-Gehaltes der Fäces 3 verschiedene Typen von Individuen unterschieden werden.

1. Ein Typus, welcher bei jeglicher Kostform einen sehr niedrigen Procent-N-Gehalt des Kothes, d. h. ungefähr 4 pCt., aufweist. Unseres Erachtens dürfte es sich hier eventuell um Fälle mit constitutionell gesteigerter Ausnutzung der Nahrung handeln.
2. Ein Typus, welcher bei jeglicher Kostform einen relativ hohen Procent-N-Gehalt des Kothes zeigt (ca. 6—7 pCt.) und
3. Ein Typus, welcher bei einer groben, stark kothbildenden Kost, einen niedrigen Procent-N-Gehalt von ca. 4 pCt., und bei gewöhnlichen Kostverhältnissen einen solchen von ca. 6 pCt., und bei schlackenfreier Kost einen N-Gehalt von ca. 7—8 pCt. aufweist.

Der Autor erwägt die Möglichkeit des Bestehens eines Regulierungs-Mechanismus des Darmkanals, sowohl für die N-freien, als N-haltigen Nahrungsreste und Secretreste, welcher Mechanismus dahin tendirt, die Procent-Zusammensetzung des Kothes vermittelst der Functionen der Motilität, Secretion und Resorption constant zu erhalten, und diese Constanz durch Variation der ausgeschiedenen Kothmengen oder dadurch, dass von dem einen Nahrungsmittel relativ und absolut viel grössere Mengen resorbirt oder zersetzt werden als von dem anderen, aufrecht zu erhalten.

Bei übermässiger Belastung des Darmes durch extrem starke Fettzufuhr wie bei Stuhl X und XI, sowie überhaupt bei pathologischen Fällen, gelingt es dem Organismus offenbar nicht, die eben genannten Functionen der erwähnten hypothetischen Regulirungstendenz dienstbar zu machen.

V. Verhalten des Quotienten $\frac{\text{Ammoniak-N}}{\text{Gesammt-N}}$.

Was diesen Quotienten betrifft, so giebt uns derselbe das Mengenverhältniss des auf Ammoniak entfallenden N zum Gesammt-N in der Trockensubstanz des Kothes an. Bei Betrachtung unserer Tabelle ergiebt sich, dass dieser Quotient zwischen 2,73 pCt. und 20,69 pCt. schwankt.

Der Fleischstuhl VI, welcher absichtlich 24 Stunden der Fäulniss unter dem Abzug des Laboratoriums überlassen wurde, um einen Anhaltspunkt zu gewinnen, wie hoch der Ammoniak-Gehalt eventuell steigen könnte, zeigt uns, dass der Ammoniak-N den exorbitanten Werth von 47 pCt. des Gesammt-N repräsentirt. Dabei ist zu beachten, dass es sich um einen Fleischstuhl handelt, welcher durch ein Abführmittel entleert wurde, in Folge dessen ausser der beträchtlichen Steigerung der Peristaltik noch eine intensive Flüssigkeitsausscheidung (capillare Trans-

1) Schierbeck, Arch. f. Hyg. 1904. Bd. 51.

sudation und vielleicht Hypersecretion des Pankreas und der Darmdrüsen) auftrat, sodass der Trockensubstanzgehalt des Stuhles nur 5,1 pCt. betrug. Dass in einem solchen Flüssigkeitsmedium die Fäulniss bei Anwesenheit genügenden fäulnissfähigen Materials mit abnormer Intensität und Geschwindigkeit verlaufen kann, ist einleuchtend. Bei den Gährungsstühlen I, II, VIII, XI, XII lässt sich eine Schwankungsbreite des Quotienten zwischen 2,73 und 20,69 pCt. constatiren.

Es ist an dieser Stelle wohl nicht unzweckmässig, die Zusammensetzung des Gesammt-N der Trockensubstanz nach dem Gesichtspunkt der Provenienz aus der Nahrung, von den Bakterien und aus den sogenannten Körperausscheidungen (Darmwand-N) sich mit einigen Worten in Erinnerung zu rufen. Der Procent-Anteil dieser 3 Abstammungsarten des N gestaltet sich bei gemischter Kost beim gesunden Erwachsenen folgendermaassen.

1. Bakterien-N[1]): ca. 46 pCt. des Gesammt-N, entsprechend 0,585 g Bakterien-N pro die, gleich 5,34 g trockene Bakterien.
2. Sogenannter Körperausscheidungs-N, bezw. N der Secrete und Excrete: { 24 pCt. nach Ury[2]), 29 „ „ Rieder[3]).
3. Nahrungs-N: 25—30 pCt. des Gesammt-N.

Der für den Bakterien-N angegebene Werth von 46 pCt. stimmt auch gut überein mit den neueren Bestimmungen von Ehrenpfordt[4]); Tsuboi[5]) berechnet füt den Nahrungs-N einen Werth von 26—34 pCt. und wies ferner nach, dass die N-Ausscheidung nach N-freier Nahrung ebenso gross ist wie nach Aufnahme beträchtlicher Mengen N-reicher Kost (Fleisch). Wir werden also nicht fehlgehen, wenn wir annehmen, dass der N der Trockensubstanz zu ca. 40—46 pCt. aus Bakterien-N, zu $^1/_4$—$^1/_3$ aus Körperausscheidung-N und zu $^1/_3$—$^1/_4$ aus Nahrungs-N besteht, dass aber in Folge gewisser Ungenauigkeiten, welche den in Betracht kommenden Methoden noch anhaften, diese Werthe als approximative taxirt werden müssen. Ury[6]) hat nun ausserdem gezeigt, dass 34 pCt. des Gesammt-N als Nuclein-N aufzufassen sind und nach A. Schittenhelm und C. Tollens[7]) kommen 18,2—31,3 pCt. sämmtlicher Purinkörper der Fäces auf Conto der Bakterien, während der Rest von 81,8—68,7 pCt. der Purinbasen zumeist zum weit überwiegenden Theil von abgeschuppten Darm-Epithelien herrührt und nur zum kleineren Theil von der Nahrung abstammen dürfte. Für diese Auffassung spricht die von Schittenhelm constatirte Thatsache, dass der Purinbasengehalt des Kothes bei schlackenreicher Nahrung und schlechter Ausnutzung derselben, in Folge der dadurch bedingten Vermehrung der

1) Mac Neal, Latzer und Kerr, Journ. of infect. diseases. 1909. Vol. VI.
2) Ury, Arch. f. Verdauungskrankh. 1908. Bd. 14.
3) Rieder, Zeitschr. f. Biol. 1884. Bd. 20.
4) Ehrenpfordt, Diese Zeitschr. 1909. Bd. 7.
5) Tsuboi, Zeitschr. f. Biol. 1898. Bd. 35.
6) Ury, Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 41.
7) A. Schittenhelm und C. Tollens, Centralbl. f. inn. Med. 1904. No. 30.



Bakterien und gesteigerter Proliferation und Desquamation der Darmepithelien zunimmt. Es dürfte kaum einem Zweifel unterliegen, dass die in Folge schlechter Ausnutzung von cellulosereicher Nahrung florirenden Gährungsprocesse vermittelst des Reizes der sauren Gährungsproducte die gesteigerte Epithelwucherung und -abschuppung bedingen. Da sich uns bei einigen Stühlen für Aminosäuren-N Werthe von 0,1—0,26 pCt. der Trockensubstanz ergeben haben, so hätten wir folgende Zusammensetzung des N der Trockensubstanz, wobei die Maximalwerthe für Aminosäuren wahrscheinlich noch beträchtlich höher liegen: Nuclein-N = 34 pCt. des Gesammt-N, NH_3-N = 2,73—20,69 pCt., Aminosäuren-N = 2,1—5,2 pCt., Rest = freie Purinbasen u. s. w. Unter pathologischen Verhältnissen können allerdings ganz beträchtliche Verschiebungen in den quantitativen Relationen des Bakterien-, Körperabscheidungs- und Nahrungs-N eintreten, auf welche hier jedoch nicht weiter eingegangen werden kann.

Bezüglich der Herkunft des Ammoniak-N liegt die Annahme am nächsten, dass derselbe vorwiegend den eiweissartigen Substanzen des Darmwand-N entstammt (Epithelien, Schleimflocken, Verdauungssäfte, Transsudat und Exsudat, Blut u. s. w.), doch können bei längerer Verweildauer im Colon mit starker Eindickung des Darminhaltes und Auftreten alkalischer Reaction ohne Zweifel auch grössere Mengen von Gährungserregern, wie B. coli und wahrscheinlich auch B. lact. aerogenes durch Trypsin, Erepsin peptonisirt werden, da dieselben alkalische Reaction nach Matzuschita[1]) nicht so gut vertragen als schwach saure oder neutrale. Besonders dürfte die Fäulniss der Bakterien-Nucleine bei habitueller atonischer Obstipation, sowie auch bei alkalisch reagirenden „secundären Eindickungsstühlen" in Betracht kommen, indem beispielsweise bei ersterer bekanntlich eine Verminderung der Fäces-Nucleoproteide, geringer Schleimgehalt und Fehlen von gelöstem genuinem Eiweiss und Albumosen durch Schlössmann (l. c.) nachgewiesen wurde.

Die Verminderung der Fäces-Nucleine kommt nach Schittenhelm in diesen Fällen zu Stande durch bakterielle Spaltung derselben vermittelst der Fäulnisserreger und durch oxydative Umwandlung der schwerresorbirbaren Aminopurine in die leichtresorbirbaren Oxypurine.

VI. Ueber den Gehalt an freien plus gebundenen höheren Fettsäuren.

Der Gehalt an freien plus gebundenen höheren Fettsäuren in 100 g Trockensubstanz schwankt zwischen einem Minimum von 119,6 (Milchstuhl XII) und einem Maximum von 905,0 (Fettstuhl XI) ccm $^n/_{10}$ Säure, entsprechend 3,397 bezw. 26,202 g als Stearinsäure berechnet. Dass die beiden Stühle X und XI (nach Fettdiät) die höchsten Werthe für höhere Fettsäuren plus Seifen aufweisen, ist ohne Weiteres verständlich, besonders wenn man berücksichtigt, dass die Assimilationsgrenze für Fett hier ohne Zweifel überschritten wurde, wie die hohen Procentzahlen der Trockensubstanz an Gesammtfett (54,2 bezw. 52,8 pCt.) zeigen.

1) **Matzuschita**, Inaug.-Diss. 1902.



Dass fettreiche Nahrung (wahrscheinlich in Folge bakterieller Abspaltung niederer aus höheren Fettsäuren und aus Alkaliseifen) im Magen, Dünndarm und eventuell auch Colon, Gährungsstühle erzeugen kann, beweist Fettstuhl XI, wobei allerdings mit der Möglichkeit gerechnet werden muss, dass durch die Combination grösserer Fettmengen mit Kohlehydraten, und zwar besonders mit schwerresorbirbaren wie z. B. Milchzucker (Sahne) eine viel intensivere Vergährung der Kohlehydrate (bedingt durch stärkere Bakterienwucherung) in die Wege geleitet wird, als bei ausschliesslicher Kohlehydratnahrung.

Dass die Molkensalze die Gährungsprocesse höchst wahrscheinlich auf katalytischem Wege befördern, wurde oben schon erwähnt. Diese gährungsbegünstigende Combination der Nahrung, in Form von Fetten plus Kohlehydraten, wird dadurch verständlich, dass die intestinale Bakterien-Flora bei Fettdiät derjenigen bei Kohlehydratnahrung nach Lembke[1]) sehr nahe verwandt ist, während bei Fleisch- plus Brotnahrung bezw. Eiweiss- plus Kohlehydrat-Regime weitgehende Unterschiede bestehen.

Durch die Combination von Fetten mit Kohlehydraten ist aber auch die Möglichkeit gegeben, dass sowohl erstere als letztere im gesteigerten Maasse vergohren werden, in Folge stärkerer Wucherung der Gährungserreger, und wahrscheinlich auch in Folge intensiverer Production von Gährungsfermenten auf Grund der günstigen Nährbodenverhältnisse. Eigene praktische Erfahrungen bei chronischen Darmkatarrhen haben uns ebenfalls gezeigt, dass Fettnahrung, und sei es auch Butter oder Eigelb, nicht allzuselten eine Exazerbation der katarrhalischen Beschwerden hervorrufen kann.

Der niedere Werth der höheren Fettsäuren plus Seifen bei Gemüse-Obststuhl IX (chronische habituelle Obstipation) erklärt sich wohl durch die primär abnorm gute Ausnutzung nicht nur der Cellulose, Stärke und Proteine, sondern auch der Fette.

Der mittelhohe Werth für freie plus gebundene höhere Fettsäuren bei Eiweissdiät (Stuhl V) ist höchstwahrscheinlich durch den Fettgehalt des Fleisches bedingt. Interessant ist hier die Thatsache, dass bei dieser Eiweissdiät (hauptsächlich Fleisch) sich mit dem relativ hohen Gehalt an Fettsäuren plus Seifen (16,454 g als Stearinsäure berechnet in 100 g Trockensubstanz) der minimalste Werth sämmtlicher Stühle für flüchtige Fettsäuren combinirt. Es ist diese Thatsache vielleicht geeignet, eine Erklärung zu geben für die gute Ausnutzung und Verträglichkeit der Combination von Fett- und Eiweissnahrung (besonders Fleisch) und für die geringen Chancen des Fettes in dieser Nahrungscombination durch Bakterien zu niederen Fettsäuren gespalten zu werden, im Gegensatz zur Fett-Kohlehydrat-Combination.

Der oft so günstige Einfluss der Eiweissdiät bei Darmkatarrhen, und besonders bei abnormen Gährungsprocessen, erklärt sich einmal durch den verlangsamenden Einfluss auf die Magen- und Darmperistaltik (motorische Reizlosigkeit der Peptide und Aminosäuren), ferner durch die Einschränkung des Bakterien-Wachsthums und der Gährung mit ihren

1) Lembke, Arch. f. Hyg. 1896. Bd. 26.



Folgeerscheinungen, wie Abnahme des Procent-Wassergehaltes u. s. w., und endlich durch isolirtes Auftreten alkalischer Reaction und zum Theil dadurch bedingten Zerfall von Gährungserregern.

Es üben aber nicht bloss die Aminosäuren, Peptide und Peptone [Rona und Neukirch[1])] keine peristaltische, und ziemlich sicher auch keine entzündliche Reizwirkung aus, sondern auch den fettsauren Ammoniumsalzen kommt nach den beiden Autoren kein solcher Effect, sondern mehr eine lähmende Wirkung auf den neuro-musculären Apparat des Darmes zu. Auch Bokai[2]) hat festgestellt, dass den Ammonium-, Kali- und Natronsalzen der Gährungssäuren kaum eine nachweisbare tonus- und peristaltikerregende Wirkung zukommt. Die Fähigkeit der Säureneutralisation steht also nicht nur dem Na-Bicarbonat der Verdauungssäfte, sondern auch dem Ammoniak und den gelösten Eiweisskörpern u. s. w. zu. Es ist an dieser Stelle auch zu bemerken, dass alkalische Reaction der Fäces und gesteigerte Darmfäulniss nicht unter allen Umständen eine Indication zu vorwiegender Kohlehydratdiät repräsentiren kann, denn allzu oft liegen verkappte, primäre, schleimhautreizende Gährungsprocesse vor, welche ihrerseits erst eine gesteigerte Eiweissfäulniss provociren, in Folge vermehrter Abscheidung von zartflockigem Schleim, Epithelien, Transsudat, serösem Exsudat u. s. w. Besonders wichtig dürfte es in solchen Fällen sein, die saure Reaction des Dünndarminhaltes durch vorwiegende Eiweisszufuhr möglichst auf ein Minimum zu reduciren bezw. die geeigneten Bedingungen für das Zustandekommen annähernd neutraler Reaction zu schaffen, um die Abscheidung von Substanzen der Darmwand zu vermindern, welche im Dickdarm dann eine vermehrte Fäulniss zur Folge haben können.

Nach diesem Excurs haben wir noch auf den Milchstuhl XII sowie auf den Gemüse-Obststuhl VIII zurückzukommen. Bei beiden geht, mit einem minimalen Werth für höhere Fettsäuren plus Seifen, ein erhöhter Werth für flüchtige Fettsäuren und zugleich ein gesteigerter Procent-Wassergehalt des Kothes einher.

Der mittelhohe Werth des Gährungsstuhles II (Schmidt'sche Probe-Darmdiät) für höhere Fettsäuren plus Seifen, welcher mit einem hohen Gehalt an flüchtigen Fettsäuren combinirt ist, findet seine Erklärung zweifellos in einer leichten Beeinträchtigung der Fettausnutzung, in Folge gesteigerter Peristaltik des Dünndarms und Colons durch die reizende Wirkung der niederen und eventuell auch höheren freien Fettsäuren.

VIII. Bedeutung des Ammoniak als säureneutralisirender Factor.

Fragen wir uns nun, inwieweit das Ammoniak im Stande ist eine Rolle als säureneutralisirender Factor bei Gährungsprocessen zu spielen, so ist Folgendes zu sagen:

1. Trotz relativ dünner und ziemlich homogener Beschaffenheit der Stühle (z. B. Stuhl I und VIII) können Fäces sauer und alkalisch zugleich reagiren und freies Ammoniak enthalten, obschon der Werth für Gesammt-

1) Rona und Neukirch, Pflüger's Arch. 1912. Bd. 146.

2) Bokai, Arch. f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 24. S. 152 und 209.



Ammoniak bei Stuhl I (Probe-Darmdiät) bezüglich seines Alkalescenzwerthes nicht einmal der halben Acidität der gesammten flüchtigen Fettsäuren entspricht. Dies beweist, dass selbst in relativ wasserreichen Stühlen, nicht unter allen Umständen, eine Neutralisation des Gesammt-Ammoniaks durch die im Ueberschuss vorhandenen flüchtigen und höheren Fettsäuren stattfindet.

Es erklärt sich diese Erscheinung dadurch, dass eben auch breiartige Stühle ein mechanisches Gemenge von sauer und basisch reagirenden Substanzen repräsentiren, welche entweder in Folge herabgesetzter Energie der antiperistaltischen und der Zertheilungsbewegungen im proximalen Dickdarm, oder auch in Folge zu rascher Passage durch das gesammte Colon keine günstigen Bedingungen zu gegenseitiger Absättigung finden. Bei amphoterer Reaction und niedrigerem Procent-Wassergehalt der Fäces, wie z. B. Gemüse-Obststuhl VII, ist auch die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass die Fäulnissprocesse gelegentlich erst im mittleren und unteren Colon, wie z. B. beim ptotischen Transversum-Typus und bei der Dyschezie eine maximale Intensität erreichen, wenn der Darminhalt bereits eine höhere Consistenz erlangt hat, so dass neutralisirende Vorgänge nur langsam vor sich gehen können. Ferner kann aber auch der Eindickungsprocess der Fäces schon im Cöcum-Ascendens mit abnorm gesteigerter Intensität einsetzen, wie z. B. bei Fällen von spastischem Ascendens-Typus, und auf diese Weise die Absättigung erschweren.

2. Bei nur alkalisch reagirenden Fäces, wie z. B. den Eiweissstühlen III, IV und V, besteht ein Alkalescenzüberschuss des Ammoniak über die Acidität sämmtlicher flüchtiger Fettsäuren, und es würde also ersteres genügen, um die letzteren vollständig zu neutralisiren. Bei Eiweissstuhl V beträgt der Alkalescenzüberschuss des Ammoniak über die Acidität sämmtlicher flüchtigen Fettsäuren 167,8 ccm $^n/_{10}$ Lauge, auf 100,0 g Trockensubstanz berechnet. Wenn wir nun die Annahme machen, dass freie und gebundene höhere Fettsäuren ungefähr zu gleichen Theilen vorhanden seien, wie dies für normale Kothverhältnisse häufig zutrifft, so würde das überschüssige Ammoniak nicht ausreichen, um diese freien höheren Fettsäuren zu neutralisiren. Nun kommt es allerdings auch vor, dass die Letzteren nur ca. 20—25 pCt. sämmtlicher höheren Fettsäuren repräsentiren, und in diesem Falle würde der Ammoniakvorrath, z. B. des Stuhles V, genügen, um alle niederen und höheren Fettsäuren zu binden und in sämmtlichen Theilen des Kothes nur eine alkalische Reaction zur Geltung kommen zu lassen. Da nun freie höhere Fettsäuren bei der üblichen Methodik anscheinend in jedem Stuhl vorkommen sollen, selbst wenn derselbe stark alkalisch und garnicht sauer reagirt, so müssen wir uns die Verhältnisse offenbar in der Weise vorstellen, dass bei solchen stark alkalisch und nicht zugleich sauer reagirenden Stühlen die sogen. freien höheren Fettsäuren als fettsaure Ammoniumsalze vorhanden sind, welche beim Eindampfen des feuchten Kothes, zwecks Herstellung lufttrockener Fäces, einer thermischen Dissociation unterliegen, wobei das Ammoniak sich verflüchtigt; diese Tendenz zur thermischen Dissociation ist eine bekannte Eigenthümlichkeit der Ammoniumsalze.

Für den Gemüse-Obststuhl IX (chronische habituelle Obstipation)



und für den Fettstuhl X gelten analoge Erwägungen wie für den Eiweissstuhl V. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Ammoniakbestimmung bei Stuhlsuspensionen höchst wahrscheinlich nicht im Stande sind, das gesammte vorhandene Ammoniak aus den feinen Stuhlpartikelchen zu isoliren, im Gegensatz zu reinen Lösungen. Es besteht deshalb die Möglichkeit, dass der Ammoniakgehalt der Fäces in Wirklichkeit grösser ist als unsere Methoden angeben.

3. Was nun noch die intensiv gährenden Stühle II (Probe-Darmdiät), XI (Fettdiät) und XII (Milchdiät) betrifft, so können selbst enorme Ammoniakwerthe durch die ganz excessive Production flüchtiger Fettsäuren, wie z. B. bei Fettstuhl XI, völlig durch Neutralisation maskirt werden.

Es wäre nun noch die Frage zu erörtern, ob niedere oder höhere Fettsäuren auch von anderen basisch reagirenden Fäulnissproducten chemisch gebunden werden können, und ob diese Bindungen gegenüber dem Ammoniak quantitativ in Betracht kommen. Es ist hier an folgende Substanzen zu denken:

1. **Indol,** welches sich wie eine schwache Base verhält, aber nur mit concentrirter Säure eine Salzbildung eingeht. Es kann also demnach nicht als neutralisirender Factor in Betracht kommen. Hingegen nimmt es vielleicht einen geringen Antheil an der Alkalescenz der Fäces.

2. **Scatol.** Dasselbe besitzt ebenfalls nur schwach basische Eigenschaften, fehlt aber nach den Untersuchungen von Albu, Baumstark und Ury entweder ganz in den Fäces oder tritt nur in minimalsten Mengen auf; nur Brieger[1]) will dasselbe in grösseren Mengen im Koth gefunden haben. In Folge seiner Verwandtschaft mit dem Indol dürfte es ebenfalls nur mit concentrirten Säuren sich zu Salzen vereinigen.

3. **Diamine.** a) Putrescin (Tetramethylendiamin). Dasselbe überwiegt in Folge seiner geringen Resorptionsfähigkeit bedeutend das Cadaverin, und entsteht durch bakterielle Zersetzung des Arginins und Ornithins. Es bildet mit Kohlensäure Carbonate, und geht auch mit anderen Säuren, wie z. B. Salzsäure, eine Salzbildung ein.

b) Cadaverin. Dasselbe entsteht durch bakterielle Spaltung des Lysins und geht, in Folge seiner leichten Resorbirbarkeit, grösstentheils in den Urin über, chemisch verhält es sich wie Putrescin. Diese beiden Diamine sind bekanntlich bei Cystinurie von Baumann und Udransky im Harn und Koth nachgewiesen, und sollen im letzteren in einer täglichen Menge bis zu 0,5 g ausgeschieden werden. Ausnahmsweise wurden dieselben auch bei Cholerine und bei Malaria, mit schleimig-blutigen Durchfällen gefunden. Nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse besteht keine Berechtigung zur Annahme, dass diese beiden Diamine (ausser den eben genannten Affectionen) einen in Betracht kommenden Einfluss auf die Fäces-Reaction ausüben.

4. **Aminosäuren.** Aus den Untersuchungen von Abderhalden[2]) am Darminhalt von Hunden, Schweinen, Pferden und Rindern geht hervor,

1) Brieger, Bericht der deutschen chemischen Ges. 1877. No. 10.
2) Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1911. Bd. 74. S. 436.



dass 20—27 pCt. vom N-Gehalt des Filtrates des ausgekochten Darminhaltes in Form von Aminosäure-N vorhanden waren, wobei die durch Phosphor-Wolframsäure fällbaren Aminosäuren nicht inbegriffen sind. Ferner hat Th. Brugsch[1]) an Hunden gezeigt, dass im Dickdarminhalt derselben nach Milch-Weissbrotnahrung 68 pCt. des N durch Monoaminosäuren bedingt werden können. Dass Aminosäuren aber nicht bloss im Coloninhalt, sondern auch in den Fäces vorkommen, haben eigene Untersuchungen mittelst der Methode von Sörensen ergeben. So fanden sich beispielsweise in einem Fall von intestinalem Gährungskatarrh mit stark alkalischer Koth-Reaction 0,1053 g Aminosäuren-N, berechnet auf 100,0 g Trockensubstanz.

Bekanntlich reagiren nun einige Aminosäuren stark alkalisch, und zwar sind das die folgenden: Lysin, d-Arginin, d-Ornithin und l-Histidin.

Es scheint aber, dass diese eben erwähnten, stark alkalisch reagirenden Aminosäuren quantitativ gegenüber den Monoaminosäuren stark zurücktreten, so dass es sehr fraglich ist, ob denselben ein Einfluss auf die Kothreaction zukommt.

Hinsichtlich des Bindungsvermögens der Aminosäuren gegenüber Ammoniak, höheren und niederen Fettsäuren u. s. w., ist mit Rücksicht auf den Charakter derselben als amphotere Elektrolyte theoretisch die Neutralisationsmöglichkeit wohl gegeben.

Bei Anwesenheit von Wasser ist jedoch, in Folge der hydrolytischen Dissociation der Salze der Aminosäuren, mit einer neutralisirenden Wirkung im Allgemeinen nicht zu rechnen.

Es ist nun die Frage zu erwägen, welche Substanzen von saurem Charakter im Darminhalt, abgesehen von niederen und höheren Fettsäuren und Kohlensäure, im Stande sind, Ammoniak und andere basische Fäulnissproducte chemisch zu binden. Es sei hier zuerst an Schwefelwasserstoff und Methylmercaptan erinnert, welche bekanntlich aus dem Cystin hervorgehen und selbst ein Product der Eiweissfäulniss, in Folge ihres sauren Charakters im Stande sein könnten Ammoniak u. s. w., unter Bildung von Ammonium-Sulfid oder Ammonium-Hydrosulfid bezw. Ammonium-Mercaptid zu binden.

Bei hoher Kohlensäurespannung des Darminhaltes ist das Zustandekommen dieser Salzbildung erschwert, da diese Säure, nach Tappeiner [cit. nach Heffter[2])], in den Dünndarmgasen 28,4 pCt., und in den Dickdarmgasen 91,9 pCt. betragen kann. Es frägt sich nur, ob diese Kohlensäurespannung unter allen Umständen und in den verschiedenen Darmpartien, wie z. B. im distalen Colon, genügend intensiv ist, und in einem derartigen Verhältniss zur Schwefelwasserstofftension steht, dass die Bildung von Ammonium-Sulfid und Ammonium-Hydrosulfid u. s. w. ausgeschlossen ist. Bei chronisch-functioneller Verstopfung und bei wasserarmen Stühlen, nach schlackenfreier Eiweissdiät, wo neben hohem Procent-Trockensubstanzgehalt alkalische Reaction der Fäces mit nicht unbedeutenden Mengen von freiem Ammoniak vorkommen kann, liegt es nahe, die

1) Th. Brugsch, Diese Zeitschr. 1909. Bd. 6.
2) Heffter, Arch. f. exp. Path. 1904. Bd. 51.



Möglichkeit einer Bildung von Ammonium-Sulfid, Ammonium-Carbonat und fettsauren Ammonsalzen in Erwägung zu ziehen.

Bei geringer Gährungsintensität und ausgeprägter Eiweissfäulniss wird in der Regel in der Zeiteinheit eine geringere Menge von Kohlensäure producirt als bei vorherrschender Kohlehydratgährung. Bei bakteriellen Zersetzungsprocessen, wo trotz deutlicher Gährung die Fäulniss überwiegt und eine alkalische Reaction zur Folge hat, ist, theoretisch wenigstens, die Möglichkeit zur Entstehung von Ammonium-Bicarbonat gegeben, auch ist mit reducirenden Wirkungen des bei den verschiedenen Zersetzungsprocessen entstehenden Wasserstoffes zu rechnen. Was den Schwefelwasserstoff betrifft, so haben eigene Untersuchungen, welche zur Orientirung vorgenommen wurden, ergeben, dass derselbe, in einigen darauf untersuchten Stühlen, in einer Menge von 0,01—0,018 g in 100 g Trockensubstanz vorhanden war.

Wie die Untersuchungen von Bokai[1]) gezeigt haben, regt derselbe die Darmperistaltik an, und besitzt der Darm nicht nur in dem secernirten Natrium- und Kalium-Bicarbonat, sondern ganz besonders auch im Ammoniak offenbar ein Mittel, um diese motorische Reizwirkung durch Bildung von Ammonium-Sulfid und $(NH_4)HS$ auszuschalten, wie dies auch der Fall ist mit Alkalisalzen der niederen und höheren Fettsäuren, welche sich aus den Bicarbonaten der Alkalien bilden, die bekanntlich in den intestinalen Verdauungssäften abgesondert werden.

Auch des Methylmercaptans ist hier noch zu gedenken, welches Nencki[2]) in den Darmgasen nachgewiesen hat, und dessen Vorkommen wir in einigen daraufhin untersuchten Stühlen in einer Menge von 0,006 bis 0,0092 g pro 100 g Trockensubstanz durch eigene Untersuchungen bestätigen können. Ob diese Substanz z. B. mit Aldehyden im Dickdarm Mercaptale bilden kann, ist nicht ausser dem Bereich der Möglichkeit, da Aldehyde bei der Alkoholgährung auftreten. Andere Fäulnissproducte der Eiweisskörper, von saurem Charakter, sind ferner die sogen. aromatischen Fettsäuren und Oxy-Fettsäuren, deren Menge sich, incl. Bernsteinsäure, nach Ury[3]) bei gemischter Kost gesunder Personen durchschnittlich auf 15,95 ccm $^{n}/_{10}$ Säure in 100 g Trockensubstanz beläuft. Es ist ersichtlich, dass diese geringen Aciditätswerthe gegenüber jenen der flüchtigen und höheren Fettsäuren keine maassgebende Rolle spielen können bezüglich eines Einflusses auf die Fäces-Reaction und auf die Neutralisation basischer Fäulnissproducte.

Endlich ist noch der Milchsäure zu gedenken, welche jedoch im Koth Erwachsener nur selten gefunden wird, da sie rasch zu niederen Fettsäuren vergohren wird. Immerhin kann die häufig angewandte Zinksalzmethode andererseits keinen Anspruch auf Genauigkeit machen, indem dieselbe nach Schütz[4]) u. A. im günstigsten Falle 54—56 pCt. der gesammten Milchsäure angiebt.

---

1) Bokai, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1887. Bd. 23. S. 209.
2) Nencki, Monatsh. f. Chemie. 1889. Bd. 10. S. 862.
3) Ury, Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 19.
4) Schütz, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1894. Bd. 19. S. 482.



Ziehen wir nun das Facit aus dieser Erörterung über die neutralisirende Wirkung basischer Fäulnissproducte, so dürfte es keinem Zweifel unterliegen, dass dem Ammoniak ein weit dominirender Antheil an der Alkalescenz der Fäces zukommt, neben welchem andere alkalische Producte meist eine ganz untergeordnete Rolle spielen.

Welches ist nun der Einfluss der kürzeren oder längeren Verweildauer des Darminhaltes, besonders im Colon, auf die Quantität der im Koth und Harn ausgeschiedenen Fäulniss- und Gährungsproducte?

Es ist wohl a priori zu erwarten, dass ein schnellerer Transport des Darminhaltes, besonders durch den Dickdarm, die Resorption der Gährungs- und Fäulnissproducte einschränken wird, und dementsprechend fand Ury[1]) die Menge der flüchtigen Fettsäuren nach Genuss von Ricinusöl fast um das Dreifache gegenüber Obstipation vermehrt.

Hingegen ergab sich bezüglich Kothindol und aromatischen Oxysäuren kein deutlicher Unterschied. Baumstark[2]) hingegen constatirte Vermehrung des Fäcesindols bei Verstopfung, und Verminderung bei Durchfällen, jedoch bestanden keine hochgradigen Unterschiede. Im Gegensatz hierzu fand von Moraczewski[3]) weder bei Verstopfung, noch bei häufigen Entleerungen eine Vermehrung des Kothindols und Harnindicans.

Hinsichtlich der Ausscheidung dieser Substanzen im Harn stellten Strauss und Philippsohn (l. c.) bei Verstopfung eine Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren, der aromatischen Oxysäuren plus Hippursäure, des Indicans und in fast der Hälfte der Fälle auch des Phenols fest, während bei Durchfällen die flüchtigen Fettsäuren im Urin einen normalen Befund ergaben. Diese Divergenz in den Resultaten der erwähnten Autoren ist vielleicht bedingt durch die verschiedenen Diätverhältnisse der Versuchspersonen, durch den Zeitpunkt der Kothuntersuchung nach erfolgter Defäcation in Folge des modificirenden Einflusses von „Nachfäulniss" und „Nachgährung" u. s. w. Am plausibelsten erscheint bezüglich des Indols jedenfalls der Befund von Baumstark, wonach in der Mehrzahl der Fälle bei verlängerter Verweildauer im Dickdarm eine Vermehrung und bei Durchfällen eine Verminderung des Kothindols nachzuweisen ist. Auch ist daran zu erinnern, dass nach den Untersuchungen von Rubner (l. c.) die flüchtigen Fettsäuren von einer bestimmten Concentration an wahrscheinlich befähigt sind, die Resorption der Darmschleimhaut zu beeinträchtigen. Der Gehalt von Gährungsstühlen an flüchtigen Fettsäuren kann also nicht nur durch vermehrte Production, sondern unter Umständen auch bis zu einem gewissen Grade durch gleichzeitig herabgesetzte Resorption beeinflusst sein, wie letztere bei bestimmten Säureconcentrationen und bei gesteigerter Peristaltik im Dünn- und Dickdarm aufzutreten vermag.

Wenn wir nun noch den Einfluss verschiedener Nahrungsmittel und Kostarten in den Kreis der Betrachtungen ziehen, so ergiebt sich zunächst

1) Ury, Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 19.

2) Baumstark, Münchener med. Wochenschr. 1903. No. 17 und Archiv f. Verdauungskrankh. 1903. Bd. 9.

3) von Moraczewski, Centralbl. f. inn. Med. 1904. No. 23.



bezüglich der Milch, dass Strauss und Philippsohn[1]) eine Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren im Urin constatiren konnten, und in gleicher Weise auch nach Milchzuckergenuss und nach verschiedenen anderen Kohlehydraten.

Auch Blumenthal (cit. nach Rosenfeld[2]) erhob den Befund einer vermehrten Ausscheidung von flüchtigen Fettsäuren im Urin nach Milch- und Milchzuckerzufuhr per os, und von Morazewski (l. c.) fand nach Zusatz von Milchzucker zur Milch- und Brodnahrung eine Steigerung des Koth-Indols um das Dreifache, ohne dass der Indicangehalt des Urins eine Aenderung erfuhr. Auch Rokitansky[3]) erhob den Befund einer gesteigerten Ausscheidung flüchtiger Fettsäuren nach Genuss reichlicher Kohlehydrate, wie z. B. Mehlspeisen, während hingegen F. Rosenfeld[2]) bei oraler Zufuhr von 100—150 g Traubenzucker keine Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren im Urin feststellen konnte, und ebenso wenig bei Zulage von Fett, welcher Befund sich eventuell durch die relativ schnelle und vollständig stattfindende Resorption des Traubenzuckers im Dünndarm erklärt, welche Momente einer Vergährung zum mindesten Vorschub leisten. Rosenfeld schliesst aus diesen Versuchen, dass die flüchtigen Fettsäuren im Körper nur durch Eiweissfäulniss entstehen, und zwar hauptsächlich im Darm. Auf einem abweichenden Standpunkt stehen Blumenthal und Lewin[4]), welche die Ansicht vertreten, dass reichliche Eiweissnahrung die Menge der flüchtigen Fettsäuren im Urin vermehrt. Allerdings fand Blumenthal auch in der Milchzucker- und in der Milchperiode eine starke Erhöhung der flüchtigen Fettsäuren. Der Vollständigkeit halber sollen die Säurezahlen für die flüchtigen Fettsäuren im Tagesurin, wie sie von verschiedenen Autoren mitgetheilt worden sind, angegeben werden.

1. Strauss und Philippsohn (l. c.) fanden bei gemischter Diät im Tagesurin für flüchtige Fettsäuren einen Aciditätswerth von 36—80 ccm $^n/_{10}$ Säure beim Gesunden und von 115—142 ccm $^n/_{10}$ Säure bei Lebercirrhose und Morbus Banti.
2. Molnár[5]) constatirte bei normaler Kost und bei Gesunden und Kranken im Tagesurin für flüchtige Fettsäuren Aciditätswerthe zwischen 91,7 und 316,9 ccm $^n/_{10}$ Säure.
3. Rubner[6]) fand bei Brodnahrung im Tagesurin für die flüchtigen Fettsäuren einen Aciditätswerth, welcher 0,317 SO_3 entsprach.
4. Rosenfeld[7]) fand bei Charitékost normaler Weise im Tagesurin für die flüchtigen Fettsäuren einen Säurewerth von 50—80 ccm $^n/_{10}$ Säure.

Was nun die Factoren betrifft, welche bei der Ausscheidung von flüchtigen Fettsäuren, organischen Oxysäuren, Indican u. s. w. im Harn

1) Strauss und Philippsohn, Zeitschr. f. klin. Med. 1904. Bd. 40.
2) F. Rosenfeld, Deutsche med. Wochenschr. 1903. No. 13.
3) Rokitansky, Wiener med. Jahrb. 1887. S. 205.
4) Blumenthal und Lewin, cit. nach Rosenfeld.
5) Molnár, Diese Zeitschr. 1910. Bd. 7. S. 343.
6) Rubner, Zeitschr. f. Biol. 1883. Bd. 19. S. 45. (Siehe Anmerkungen S. 85.)
7) Rosenfeld, Deutsche med. Wochenschr. 1903. Bd. 29.



bei verschiedenen Kostformen eventuell einen Einfluss ausüben könnten, sei kurz folgendes erwähnt. Es kommen möglicher Weise als ätiologische Momente hier in Betracht:

1. Die quantitative und qualitative Beschaffenheit der Versuchsnahrung und die Dauer der Versuchsperiode.
2. Die Verweildauer im Darmkanal und die Abhängigkeit der Resorptionsgrösse von ersterer.
3. Die resorptive Energie der Darmschleimhaut.
4. Die oxydative Leistungsfähigkeit des Organismus, und zwar besonders von Leber, Nieren, Lungen und Musculatur, und Vorhandensein eventueller oxydativer und anderweitiger Insufficienz dieser Organe in Folge schwerer Erkrankung derselben (Lebercirrhose, Morbus Banti, Diabetes u. s. w.).
5. Die Herabsetzung der sogenannten entgiftenden Functionsfähigkeit obiger Organe durch die aus dem Darm resorbirten toxischen Fäulniss- und Gährungsproducte (Strauss und Philippsohn).
6. Beschaffenheit der Herz- und Nierenthätigkeit (Molnár).
7. Eventuelle Vermehrung der intermediär entstehenden flüchtigen Fettsäuren durch vorwiegende Mehlnahrung bezw. andere leicht gährungsfähige Kohlehydrate oder durch vorwiegende Fettnahrung.

Die Beobachtung von Strauss und Philippsohn bei Lebercirrhose und Morbus Banti, wo die Autoren eine starke Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren und eine gesteigerte Ausfuhr von aromatischen Oxysäuren plus Hippursäure constatirten, deutet auf alle Fälle darauf hin, dass die Leber bei der Oxydation resorbirter und auch im intermediären Stoffwechsel selbst entstehender flüchtiger Fettsäuren, zu Kohlensäure und Wasser eine wichtige Rolle spielt.

Wie G. Embden und K. Glaessner[1]) gezeigt haben, werden Aetherschwefelsäuren vorwiegend in der Leber, in geringerem Maasse in Lungen und Nieren, und noch unbedeutender in der Musculatur gebildet.

Auch die Oxydation von Indol und Indoxyl und dessen Paarung mit Schwefelsäure und Glykuronsäure vollzieht sich in der Leber.

Auch der von C. A. Herter und Wakemann[2]) erhobene Befund von vermehrter Ausscheidung flüchtiger Fettsäuren im Urin, bei manchen Fällen von Diabetes bis zu 325 ccm $^{n}/_{10}$ Säure, weist auf die Bedeutung der oxydativen Leistungsfähigkeit des Organismus, betreffs der im Harn ausgeschiedenen Mengen hin.

Für die Möglichkeit einer Herabsetzung der entgiftenden Functionsfähigkeit der Leber durch resorbirte toxische Gährungs- und Fäulniss-Producte des Darmkanals, wie Strauss und Philippsohn sie ins Auge fassen, fehlen vorläufig noch sichere Unterlagen. Auch der Gedanke einer intermediär erfolgenden Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren im Harn durch vorwiegende Mehlnahrung oder anderweitige leicht gährungsfähige Kohlehydrate, bei normaler Oxydationskraft des Oganismus, ist

1) G. Embden und K. Glaessner, Hofmeister's Beiträge 1902. Bd. 1. S. 310.

2) C. A. Herter und Wakemann, cit. nach von Noorden, Handb. d. Path. d. Stoffw. 1907. Bd. 2. S. 96.



vorläufig nicht durch Beweismaterial gestützt. Dieser Sachverhalt ist bei gesunden Menschen auch nicht sehr wahrscheinlich, da bekanntlich die Kohlehydrate der Nahrung in Folge ihrer sauerstoffübertragenden Fähigkeit die Oxydation der niederen Fettsäuren und Oxyfettsäuren beschleunigen.

Was nun die Oxydation der aus dem Darmkanal resorbirten flüchtigen Fettsäuren betrifft, so werden nach den Untersuchungen von Wilsing[1]) 97,4 pCt. der resorbirten flüchtigen Fettsäuren, nach hauptsächlicher Maassgabe ihres C-Gehaltes, zu Kohlensäure und Wasser oxydirt und nur 2,6 pCt. werden ausgeschieden, wobei die Essigsäure und Ameisensäure in Folge ihrer schwereren Oxydirbarkeit den Hauptantheil der flüchtigen Fettsäuren im Urin beanspruchen, während Buttersäure wesentlich oxydabler ist. Auch Strauss fand beim Menschen nach Genuss von 20 g buttersaurem Natron keine auffällige Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren im Urin.

Wenn wir nun kurz resumiren, so wird nach unseren heutigen Kenntnissen die Ausscheidung von flüchtigen Fettsäuren, Indican, aromatischen Oxysäuren und Phenol, hauptsächlich durch folgende drei Momente beeinflusst.

1. Durch die Beschaffenheit der oxydativen Energie des Organismus, indem eine Herabsetzung derselben die Menge der ausgeschiedenen flüchtigen Fettsäuren etc. steigern wird.
2. Durch die Leistungsfähigkeit von Herz und Nieren, indem nach Molnár, in Folge einer gewissen Procent-Gehaltsconstanz des Harns an niederen Fettsäuren, eine Aenderung der täglichen Urinmenge, auch eine entsprechende Aenderung in der absoluten Menge der ausgeschiedenen flüchtigen Fettsäuren zur Folge hat.
3. Durch die Verweildauer des Darminhaltes in dem Sinne, dass eine Steigerung derselben die Resorption von Gährungs- und Fäulnissproducten begünstigt und besonders auch der Eiweissfäulniss im Dickdarm Zeit lässt, sich zu entwickeln.

Ob durch gesteigerte intestinale Gährungsprocesse bei gleichzeitiger und unabhängig davon bestehender reducirter Oxydationskraft des Körpers eine, durch diese Combination bedingte, intensivere Vermehrung der Ausscheidung dieser Substanzen im Urin als bei isolirtem Vorhandensein herabgesetzter oxydativer Energie des Organismus erfolgt, dürfte a priori wahrscheinlich sein, falls Verweildauer und Resorption im Darm sich in unterstützendem Sinne verhalten. Allerdings wird wohl das oxydative Moment gegenüber dem resorptiven einen weit überwiegenden Einfluss besitzen.

Bezüglich des Einflusses der Verweildauer im Darmkanal, und besonders im Dickdarm, auf die Ammoniakwerthe haben unsere Untersuchungen ergeben, dass dieselben, sowohl bei wasserreichen als bei wasserarmen Stühlen hoch sein können.

Es ist nun die Frage, wie sich die Resorptionsfähigkeit des Ammoniaks und seiner Salze verhält, da dasselbe nach Höber[2]) ein lipoidlöslicher

1) Wilsing, Zeitschr. f. Biol. 1885. N. F. Bd. 3.
2) Höber, Physikalische Chemie der Zelle etc. 1906.



Körper ist, und da die Resorptionsgeschwindigkeit einer solchen Substanz ihrer Lipoidlöslichkeit bis zu einem gewissen Punkte parallel geht. Indem in Folge dieser Eigenschaft das Ammoniak befähigt ist, den breiteren intraepithelialen Resorptionsweg einzuschlagen, statt den schmalen interepithelialen, so werden wir mit der Wahrscheinlichkeit einer nicht unbedeutenden Ammoniakresorption im Darmkanal zu rechnen haben. Dass eine solche thatsächlich vorkommt, haben auch die Versuche von Grafe und Schläpfer[1]) mit citronensaurem Ammonium gezeigt.

Für die Annahme einer Abhängigkeit der Ammoniakausscheidung im Urin, von der Bildung und Resorption des Ammoniaks im Darmkanal, bestehen vorläufig keine genügenden Anhaltspunkte. Die Thatsache, dass nach Salaskin und Zalesky[2]) bei gefütterten Hunden

der Ammoniakgehalt	der Leber	56,8	mal	grösser	ist,	als	der	des	Arterienblutes
„ „	des Pankreas	53,9	„	„	„	„	„	„	„
„ „	der Pfortader	4,5	„	„	„	„	„	„	„
„ „	der Magenschleimhaut	89	„	„	„	„	„	„	„
„ „	der Darmschleimhaut	79	„	„	„	„	„	„	„

sowie auch der Umstand, dass auch Gehirn, Musculatur, Nieren und Milz ca. 20—30 mal mehr Ammoniak enthalten als gleiche Gewichtsmengen arteriellen Blutes, spricht dafür, dass bei der Verdauungsthätigkeit in der Darmschleimhaut, Magenschleimhaut, Leber und Pankreas bedeutende Mengen Ammoniak gebildet werden, während für eine vorwiegende Betheiligung von resorbirten Ammoniak- bezw. Ammoniumsalzen aus dem Darmkanal, am Ammoniakgehalt der Pfortader, keine sicheren Beweismomente vorliegen.

Der Ammoniakgehalt des peripheren Venenblutes beträgt nun nach Winterberg[3]) 0,9 mg in 100 ccm Blut und eigene Untersuchungen an pathologischem Blut haben uns u. A. Werthe von 1,41 mg Ammoniak in 100 ccm menschlichem Venenblut ergeben (Methode von Krüger-Reich-Schittenhelm).

Der Ammoniakgehalt des Pfortaderblutes, welcher bei gefütterten Hunden in 100 ccm 1,85 mg beträgt, ist nun aber 2,6 mal grösser als derjenige des peripheren Venenblutes, welcher 0,7 mg im gleichen Blutquantum beträgt. Es ist aber bemerkenswerth, dass der Ammoniakgehalt der nicht im Pfortader-Kreislauf gelegenen Organe, wie z. B. Gehirn und Nieren, nicht einmal halb so gross ist wie z. B. derjenige der Magenschleimhaut, welche Erscheinung offenbar mit der intensiven Arbeit der Schleimhaut (Drüsen und Deckepithel) und der Musculatur des Magens zusammenhängt. Nach Lage der Dinge ist es also vorläufig noch nicht möglich, sich über den Antheil des aus dem Darm resorbirten Ammoniak im Pfortaderblut ein sicheres Urtheil zu bilden. Es ist wohl auch die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass das resorbirte Ammoniak zum Theil bereits in der Darmschleimhaut zur Harnstoff-Synthese verwandt

1) Grafe und Schläpfer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1912. Bd. 77 u. 82.

2) Salaskin und Zalesky, Ebenda. 1902. Bd. 35. S. 246.

3) Winterberg, cit. nach C. v. Noorden, Handb. d. Path. d. Stoffw. 1906. Bd. 1.



wird. Die Schwankungen des Ammoniakgehaltes des Urins sind also in der Hauptsache bedingt durch diabetische Acidosis, ferner durch schwere Lebererkrankung und consecutive Acidosis, durch vorwiegende Fett-Eiweissnahrung, unter Ausschluss aller Kohlehydrate, indem dabei in Folge Fehlen der Letzteren durch Abschwächung der sauerstoffübertragenden Wirkung auf die Fette die Oxydation der Letzteren unvollständig vor sich geht. Dadurch treten grössere Mengen nicht oxydirter organischer Säuren im Blut auf, welche zwecks ihrer Neutralisation eine vermehrte Ammoniakausfuhr im Urin bewirken, indem sie dasselbe der Harnstoffbildung entziehen.

Ueber das Verhalten der flüchtigen Fettsäuren im Blut bei intestinalen Gährungsprocessen waren uns aus der Literatur keine Angaben zugänglich. Einige orientirende Analysen an frischem menschlichen Venenblut ergaben uns für flüchtige Fettsäuren Werthe von 1,5—2,0 ccm $^n/_{10}$ Säure in 100 ccm Blut [Bestimmung mit Vac.-Dampf-Destillation nach vorheriger Enteiweissung mit angesäuertem (H_3PO_4) kochendem Alkoh. absol. (10faches Volumen)].

Auch die vermehrte Ammoniak-Ausscheidung im Harn bei den dünnen dyspeptischen Seifenstühlen der Säuglinge, welche nach vorwiegender Fettnahrung bezw. bei Milch-Nährschaden in den vorgeschrittenen Stadien auftreten, erklären sich nach den Untersuchungen von Bahrdt[1]) und Schlesinger[2]) dadurch, dass die höheren Fettsäuren und Alkaliseifen, gemäss den Befunden von Studzinsky[3]), zunächst eine gesteigerte Secretion von Bauchspeichel und höchstwahrscheinlich auch von Darmsaft hervorrufen, und ausserdem auch im Stande sind, in genügend hoher Concentration oder bei gesteigerter katarrhalischer Reizbarkeit der Mucosa, die Darmschleimhaut entzündlich zu beeinflussen. Auf die Weise werden von der Dünndarmschleimhaut mehr Alkalien (Natriumbicarbonat und Kochsalz u. s. w.) und fäulnissfähige Eiweisskörper, wie z. B. seröses Exsudat, Schleim, Epithelien u. s. w. abgeschieden, und ausserdem die Peristaltik, zunächst des Dünndarms, beschleunigt. In Folge dessen wird nur ein gegenüber der Norm geringerer Theil der höheren Fettsäuren, Alkaliseifen und der übrigen Alkalisalze, im Dünndarm resorbirt und gelangt in vermehrter Menge in den Dickdarm. Reagirt nun derselbe ebenfalls, wie dies bei dünnen Stühlen der Fall ist, auf gewisse alimentäre Reize hin (höhere und niedere Fettsäuren) mit beschleunigter Peristaltik und entzündlicher Reizung, so werden die höheren Fettsäuren und vielleicht auch deren Alkalisalze in Folge des verkürzten Aufenthaltes im Colon das letztere zu weniger intensiver Ca-, und in geringerem Maasse auch Mg-Abscheidung ($CaHPO_4$ und $MgHPO_4$) veranlassen als dies bei längerer Verweildauer im Dickdarm der Fall wäre. Dadurch entstehen nur relativ kleine Mengen von Kalk- und Magnesia-Seifen, während hingegen die Alkaliseifen deutlich vermehrt sind. Die Folge ist nun, dass nur geringe Mengen von wasserlöslichem, rückresorptions-

1) Bahrdt, Jahrb. f. Kinderheilk. 1910. Bd. 71.

2) Schlesinger, Zeitschr. f. klin. Med. 1904. Bd. 55.

3) Studzinsky, Internat. Beiträge u. s. w. von Prof. Bickel. 1912. Bd. 3.

fähigem Na_2HPO_4 und K_2HPO_4 gebildet werden, wie dies folgende Formel veranschaulicht:

$$2\left({C_8H_{17} \atop H} > C = C < {H \atop (CH_2)_7 \cdot COONa}\right) + CaHPO_4 =$$
ölsaures Na Monocalciumphosphat

$$\left({C_8H_{17} \atop H} > C = C < {H \atop (CH_2)_7 \cdot COO}\right)_2 > Ca + Na_2HPO_4$$
ölsaurer Kalk Dinatriumphosphat

Hingegen werden sowohl die höheren Fettsäuren, als auch die Alkaliseifen derselben und andere Alkalisalze in vermehrter Menge durch die Fäces entleert. In wie weit hierbei als zweites Causalmoment (ausser zu reichlicher Fett- und Molkensalzzufuhr) auch eine Steigerung der Menge der flüchtigen Fettsäuren in Folge bakterieller Spaltung höherer Fettsäuren und Alkaliseifen, oder in Folge abnormer, bereits im Magen einsetzender und durch die lange Verweildauer der Milchcoagula begünstigter Milchzuckergährung im Spiele ist, erscheint vorläufig noch nicht ganz geklärt; doch dürfte diese Möglichkeit, besonders bei den dyspeptischen dünnen Seifenstühlen, gewisse Beachtung beanspruchen. Durch den abnorm grossen Verlust der eben erwähnten Alkaliseifen und anderer Alkalisalze entsteht nun eine Verarmung des Organismus an Alkalien und in geringerem Umfang auch an Calcium, was zur Folge hat, dass der Körper in gesteigertem Maasse das Ammoniak der Harnstoff-Synthese entziehen muss, um zunächst die aus dem Eiweissumsatz resultirenden, anorganischen Säuren (Phosphorsäure und Schwefelsäure) zu neutralisiren und ausscheidungsfähig zu machen. Ob auch nicht oxydirte organische Säuren im vorliegenden Fall an der Mehrausfuhr von Ammoniak ursächlich beteiligt sind, wird davon abhängen, ob die oxydative Energie des Körpers an sich geschwächt ist, oder ob keine oder zu wenig Kohlehydrate in der Nahrung gegeben werden, um die Fette und daraus entstehende niedere Fettsäuren in normaler Weise zu oxydiren.

Auch eine allenfalls bei Gährungskatarrhen mit starker Darmfäulniss auftretende relative Vermehrung des Harnammoniaks kann nicht wohl durch Resorption aus dem Darmkanal erklärt werden, sondern eher durch eine vermehrte Abscheidung von Alkalien in den intestinalen Verdauungssäften, und eventuell von $CaHPO_4$ im Dickdarm, in Folge einer alimentären, wahrscheinlich reflectorischen, und einer entzündlichen Reizwirkung der niederen Fettsäuren auf Darmschleimhaut und Darmdrüsen.

Hierbei findet in Folge der beschleunigten Peristaltik nicht nur des Dünndarms, sondern auch des Dickdarms, zunächst eine chemische Umsetzung und Bildung unlöslicher Kalkseifen zwischen höheren Fettsäuren und ihren Alkalisalzen mit $CaHPO_4$ und $MgHPO_4$ nur in reducirtem Umfange statt, während hingegen die stark vermehrten niederen Fettsäuren mit den aus dem Dünndarm stammenden Alkalisalzen ($NaHCO_3$ und $KHCO_3$), sowie auch dem im Dickdarm ausgeschiedenen Kalk und Mg wasserlösliche Alkali- und Erdalkaliseifen bildet. Ausserdem ist auch das Ammoniak befähigt, mit den niederen und höheren Fettsäuren

in Ammoniumsalze überzugehen und ferner mit $MgHPO_4$, $MgNH_4PO_4$ zu bilden. Die Verluste an Erdalkalien werden also in Folge der Löslichkeit der Kalksalze der niederen Fettsäuren nicht so beträchtlich sein, wie bei Anwesenheit grösserer Mengen höherer Fettsäuren und ihrer Alkaliseifen. Immerhin dürften dieselben doch bei intensiv gesteigerter Dünn- und Dickdarmperistaltik ein nicht unbeträchtliches Maass erreichen und zu einer wenigstens relativen Vermehrung des Harnammoniaks aus den eben erwähnten Gründen Veranlassung geben können.

Nachdem wir also gesehen haben, dass eine längere Verweildauer des Kothes im Darmkanal, und zwar für gewöhnlich im Dickdarm die Bildung höherer Ammoniakmengen begünstigt und, nachdem freies Ammoniak eine andere Resorptionsgeschwindigkeit besitzen dürfte als freie flüchtige Fettsäuren, so ergiebt sich daraus, dass der Einfluss längerer oder kürzerer Verweildauer im Colon, bezüglich Resorption, sich auf Fäulniss- und Gährungsproducte nicht in gleicher Intensität geltend zu machen braucht. Es ist dabei auch nicht zu vergessen, dass die Fäulnissprocesse im Allgemeinen langsamer verlaufen als Gährungsvorgänge bei leicht angreifbaren Kohlehydraten. Immerhin lässt sich nicht selten beobachten, dass bei Vorhandensein grösserer Mengen gelöster Eiweisskörper oder ihrer tryptischen Spaltproducte auch die Fäulniss, trotz gesteigerter Dünn- und Dickdarmperistaltik, schon im Darmkanal eine ganz beträchtliche Intensität und Schnelligkeit des Verlaufs erreicht.

Es muss an dieser Stelle auch betont werden, dass ein gleichzeitiges Vorhandensein von alkalischer Reaction der diarrhoischen Fäces und vermehrter Chlorausscheidung, bei Fehlen von gelöstem Eiweiss und von ungelösten Nahrungsresten, nicht unter allen Umständen für eine Abscheidung eiweissarmer und stark chlorhaltiger Flüssigkeit von Seiten der Darmwand spricht. Vielmehr ist es wahrscheinlich, dass es sich hier um eine an Eiweiss und Chlor reiche (entzündliche) Flüssigkeit handelt, welche bereits im Darmkanal (Dickdarm) der Fäulniss anheim fällt, so dass uns in den Fäces nur die tryptischen Spalt- und die Fäulnissproducte der entzündlich abgeschiedenen Eiweisskörper in Form von Aminosäuren und Ammoniak u. s. w. entgegen treten. Eine vermehrte Abscheidung von gelöstem Eiweiss im Pankreassaft und Darmsaft ist bei diesen entzündlichen Diarrhöen nicht gerade sehr wahrscheinlich, da bei Letzteren häufig eine Verminderung von Trypsin (plus Erepsin) nachgewiesen wurde. In Analogie zu acuten Magenkatarrhen besteht die Möglichkeit, dass Durchfallstühle acut entzündlicher Provenienz oft nicht mit einer gesteigerten Secretion des Pankreas und der Darmdrüsen einhergehen, falls nicht etwa ein ganz bedeutend reducirter Trypsin- und Erepsingehalt über eine vermehrte Absonderung intestinaler Verdauungssäfte hinwegtäuschen sollte, oder falls ungeeignete Reactionsverhältnisse (stark saure Reaction) des Dünn- und Dickdarminhaltes auf die in normalen Mengen secernirten Darmfermente zerstörend oder functionshemmend einwirken. Vermehrte Mineralausscheidung durch die Fäces kann auch vermittelst Transsudation oder Exsudation zustande kommen. Auch bezüglich vermehrten Chlorinhaltes diarrhoischer Stühle sei nebenbei bemerkt, dass eine Entscheidung über die Abstammung derselben von



einer Hypersecretion des Pankreas- und Darmsaftes oder von Transsudat und Exsudat nicht so einfach ist, denn der Kochsalzgehalt dieser Flüssigkeiten verhält sich folgendermaassen:

Menschliches Blutserum[1] . .	enthält	5—6	pM.	NaCl
Menschlicher Darmsaft[2] . .	„	3,05—5,82	„	„
Bauchspeichel des Hundes[3] .	„	1,83—3,66	„	„
Transsudat (im Mittel)[4] . .	„	5,6	„	„
Exsudat (im Mittel)[5] . . .	„	5,2	„	„

Wie man sieht, liegt der Gehalt dieser Flüssigkeiten an Kochsalz, mit Ausnahme des Bauchspeichels, auf ziemlich derselben Höhe, und wenn wir noch bedenken, dass ein herabgesetzter Trypsin- und Erepsingehalt bei vielen diarrhoischen Stühlen nicht unbedingt durch eine verminderte Secretion von Bauchspeichel und Darmsaft oder durch Fermentarmut dieser Säfte verursacht zu sein braucht, und eine Vermehrung dieser Fermente nicht ohne Weiteres den Schluss auf gesteigerte Absonderung obiger Verdauungssäfte zulässt, so wird es in Zukunft zweckmässig sein, ausserdem auch dem Ammoniak- und Aminosäurengehalt der Fäces eine gewisse Beachtung zu schenken. Wie wir oben schon betont haben, sind in vielen Fällen bei dünnen Stühlen gelöstes Eiweiss und Albumosen nicht mehr nachzuweisen, und da scheint es nun nicht überflüssig, durch Bestimmung des freien und gebundenen bzw. des Gesamtammoniaks sich eine Vorstellung über den Umfang der Eiweissfäulniss und in gewisser Hinsicht auch der Gährung zu bilden, denn dass gebundenes Ammoniak bei Kohlehydratgährung grösstenteils aus Ammoniumsalzen niederer Fettsäuren besteht, unterliegt kaum einem Zweifel, höhere Fettsäuren kommen in Folge ihrer geringeren Affinität zum Ammoniak erst in zweiter Linie in Betracht.

Es ist auch fraglich, ob der Eiweissgehalt des Darmsaftes und Bauchspeichels und eventuell auch der Galle in der Mehrzahl der Fälle genügt, um die intensive Ammoniakproduction innerhalb des Colons und noch nachträglich im Brutschrank bei schwereren Darmkatarrhen zu bestreiten, selbst wenn diese Säfte in vermehrten Mengen abgesondert werden sollten. Die Abscheidung von Transsudat oder (serösem) Exsudat, deren Eiweissgehalt nach Gerhartz[6] bis zu 3 pCt. bzw. mehr als 3 pCt. beträgt, erscheint in solchen Fällen plausibler als diejenige eiweissarmer und zugleich chlorreicher Flüssigkeiten (capilläres Transsudat).

Im Gegensatz zum Ammoniak und zu den aromatischen Oxysäuren (Thyrosinderivate), welche Letzteren vielleicht auch ausserhalb des Darms in anderen Organen und Geweben vom Säugetierorganismus ohne Mit-

1) Oppenheimer, Handb. d. Biochemie. Bd. 2. Th. 2. S. 98 und Hammersten, Lehrb. d. physiol. Chemie.

2) Hamburger und Hekma (l. c.) und Tabby und Manning (l. c.).

3) Auerbach und Pick (l. c.).

4) K. Bodon, Pflüger's Arch. 1904. Bd. 104.

5) K. Bodon, Ebenda.

6) Gerhartz, Oppenheimer's Handb. d. Biochemie. Bd. 2. 2. Th.



wirkung von Bakterien gebildet werden können, stammen nun die aromatischen Abkömmlinge der beiden anderen aromatischen Eiweisskerne, nämlich des Tryptophans (Skatol, Indol u. s. w.) und des Phenylalanins (Phenylessigsäure, β-Phenylpropionsäure), nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse nur aus bakteriellen Zersetzungsprocessen der Eiweisskörper im Darm oder anderen Organen des Körpers.

Was nun weiterhin die Neutralisation saurer Gährungsproducte im Darmkanal betrifft, so kommt im Dünndarm Ammoniak im Allgemeinen nicht in Betracht in Folge Fehlens der Eiweissfäulniss daselbst (abgesehen von Darmstenosen, Darmlähmungen u. s. w.). Hingegen kommt dem doppeltkohlensauren Alkali und besonders dem Natronbicarbonat die Aufgabe zu, die niederen Fettsäuren im Dünndarm bis zu einem gewissen Grade zu neutralisiren, wobei selbstverständlich Kohlensäure frei wird.

Wie bekannt, beträgt der Natronbicarbonat-Gehalt im menschlichen Darmsaft nach Nagano, Hamburger und Hekma, Tabby und Manning[1]) 0,21—0,34 pCt. und im Bauchspeichel bei Hunden nach Auerbach und Pick (l. c.) 0,4—1,1 pCt. Es haben nun Babkin und Sawitsch[2]) nachgewiesen, dass bei Reizung des Pankreas mittelst Fleischnahrung der Gehalt an doppeltkohlensaurem Natron dem Maximum zustrebt zwecks Neutralisation der die Pankreasreizung hervorrufenden Salzsäure. Ferner ist bemerkenswerth, dass nach diesen Autoren bei Milchnahrung der Bauchspeichel und Darmsaft relativ arm an Natronbicarbonat sind, und die Frage ist nun, ob die geringere oder stärkere Abscheidung von Alkalibicarbonat in das Dünndarmlumen auf die Gährungsprocesse nach irgend einer Richtung einen Einfluss ausübt.

Es hat in dieser Frage Brugsch darauf aufmerksam gemacht, dass bei diabetischer Acidosis der Alkaligehalt der intestinalen Verdauungssäfte und wohl auch des Mundspeichels abnorm gering ist und dadurch die Alkaliseifenbildung im Dünndarm beeinträchtigt.

Dass in Folge dessen die Concentration der höheren Fettsäuren im Dünndarminhalt höhere Grade erreichen kann als in der Norm und dadurch nicht bloss (reflectorisch) zu gesteigerter Pankreas- und Darmsaftsecretion, sondern auch zu entzündlicher Reizung der Darmschleimhaut führen kann, ist nach dem oben über höhere Fettsäuren und Alkaliseifen Gesagten plausibel.

Es erweckt beinahe den Eindruck, als ob der Darm durch gesteigerte Production von Schleim und gelösten Eiweisskörpern die schädliche Reizung der Darmwand durch zu hohe Concentration von höheren und niederen Fettsäuren und eventuell auch von Alkaliseifen herabzusetzen versucht.

Schon MacFadyen, Nencki und Sieber (l. c.) haben nun gezeigt, dass ein Ueberschreiten der durchschnittlichen Acidität des Dünndarm-

1) Tabby und Manning, cit. nach Auerbach und Pick. Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. 1912. Bd. 43. H. 2.

2) Babkin und Sawitsch, Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1908. Bd. 56.



inhaltes, welche im Filtrat des Letzteren ca. 1 pM. Essigsäure entspricht, leicht katarrhalische Reizerscheinungen der Darmschleimhaut zur Folge hat. Andererseits kann aber auch bei bestehender organischer Säurehyperästhesie der Darmschleimhaut schon bei normalen und sogar subnormalen Aciditätsgraden des Darminhaltes, besonders auch im Dünndarm, eine entzündliche Reizung der Darmmucosa resultiren. Dass die bei diesen Umsetzungen zwischen Natronbicarbonat und Fettsäuren statthabende Kohlensäurebildung die Peristaltik des Dünndarms und Dickdarms steigern kann, unterliegt keinem Zweifel. Hingegen kommt der primäre CO_2-Gehalt der nativen Verdauungssäfte, welcher beim Bauchspeichel des Hundes nach Auerbach und Pick bei 18° C einer H-Ionenconcentration von ca. $0{,}2 \cdot 10^{-8}$ bis $5 \cdot 10^{-8}$ Mol i/L. entspricht, praktisch kaum in Betracht. Wie die Menge des in Galle, Bauchspeichel und Darmsaft secernirten Natron- und Kalibicarbonat bei verschiedener Nahrung sich verhält, um die im Dünndarm entstehenden Gährungssäuren zu neutralisiren, haben Mac Fadyen, Nencki und Sieber gezeigt. Diese fanden, dass bei Fleischnahrung 39,54 pCt. der in der Kothasche enthaltenen Basen an Mineralsäuren gebunden sind und 60,46 pCt. derselben an organische Säuren und Kohlensäure. Bei Erbsenkost hingegen waren 19,9 pCt. der in der Kothasche enthaltenen Basen an Mineralsäuren gebunden und 80,1 pCt. derselben an organische Säuren und Kohlensäure.

Was nun die Factoren betrifft, welche die Gährungsprocesse begünstigen, so dürften in Betracht kommen:

1. Ein Missverhältniss zwischen Diastasirungs- und Resorptionsgeschwindigkeit, so dass die Gefahr der Traubenzucker- und Maltosestagnation oder mit anderen Worten der Zunahme der Zuckerconcentration und deren bakterielle Zersetzung im Dünndarm entsteht. Es ist hier auch der Befunde von Klotz[1]) u. A. Erwähnung zu thun, wonach die zunehmende Gährfähigkeit der Cerealien vom Weizenmehl zum Roggen-, Gersten- und Hafermehl mit der zunehmenden diastatischen Abbaufähigkeit dieser Substanzen zusammenhängen soll. Der Factor der resorptiven Energie der Dünndarmschleimhaut gegenüber Trauberzucker und Maltose und die davon abhängige Erscheinung der Zuckerstauung und consecutiven Gährungssteigerung im Dünndarm darf hier aber nicht ausser Acht gelassen werden.
2. Zu langsame Hydrolyse der Kohlehydrate durch die Verdauungsfermente im Dünndarm oder zu rasche Dünndarmperistaltik, resp. beide Momente combinirt, so dass grössere Mengen ungelöster Kohlehydrate, sowie auch von Traubenzucker und Maltose in den Dickdarm gelangen, und bei der langsameren Resorptionsthätigkeit des Colons daselbst in grösserem Umfange der Gährung anheimfallen.
3. Anwesenheit bestimmter Salze, wie Phosphate oder Phosphatide, welche durch katalytische Beeinflussung, wie z. B. Bildung von Hexose-Diphosphorsäure[2]) $[C_6H_{10}O_4(H_2PO_4)_2]$ und deren leichtere Zersetzbarkeit durch die Gährungsfermente der Gährungserreger (B. coli etc.)

1) Klotz, Die Bedeutung der Getreidemehle für die Ernährung. 1912.
2) Harden und Joung, Centralbl. f. Bakteriol. 1910. Bd. 26. S. 178.



diesen bakteriellen Spaltungsprocess beschleunigen (Molkensalze, Pflanzensalze etc.).

4. Vorwiegen gährungsfähiger Kohlehydrate in der Nahrung, wie z. B. Milchzucker, Fruchtzucker, Rohrzucker, Hafermehl, zarte Cellulose etc.
5. Combination von Kohlehydraten mit Fetten bei gleichzeitigem quantitativem Zurücktreten von Eiweiss in der Nahrung, da die durch Kohlehydrate und Fette begünstigte Darmbakterien-Flora einander sehr nahe verwandt ist.
6. Wahrscheinlich spielt auch der Umstand eine Rolle, ob beim diastatischen Abbau eines Kohlehydrates vorwiegend Traubenzucker oder Maltose gebildet wird, da Ersterer nach Hédon und ferner nach Röhmann und Nagano[1]) rascher resorbirt wird als Maltose und deshalb den Eintritt der Zuckerstagnation im Dünndarm nicht so begünstigt wie Maltose. Ferner drängt sich die Frage auf, ob nicht durch Zunahme der Zuckerconcentration im Dünndarminhalt, z. B. in Folge constitutionell verlangsamter Resorption, die Hydrolyse der Poly- und Disaccharide rückwirkend eine Verlangsamung erfährt und dadurch eine um so grössere Menge dieser Substanzen im Dickdarm erscheint, und dort in Folge Nachverdauung und langsamer Resorption zu einem erheblichen Theil der Gährung anheim fällt. Schliesslich ist hier noch zu erwähnen, dass allenfalls aus Maltose etc. im Darm entstehende Kohlehydratsäuren, wie z. B. Schleimsäure, nach Röhmann (l. c.) ebenfalls wie die Zuckerarten der Vergährung zu Essigsäure, Buttersäure, Kohlensäure etc. unterliegen können.

Vergleichen wir nun die gefundenen Ammoniakwerthe mit denjenigen von Brauneck[2]), so schwanken unsere Zahlen zwischen 0,266 pCt. (Gährungsstuhl bei Schmidt'scher Probediät) und 1,015 pCt. der Trockensubstanz (gährender Stuhl bei vorwiegender Fettnahrung), während Brauneck für die Fäces von gesunden Personen einen durchschnittlichen Ammoniakwerth von 0,151 pCt. berechnet.

Bei Nierenkranken stieg sein Durchschnittswerth auf 0,343 pCt. der Trockensubstanz und bei Typhus und Cholera auf 0,766 bezw. 0,628 pCt. der Trockensubstanz. Wir sehen also, dass unsere Werthe etwas höher liegen, wobei noch zu berücksichtigen ist, dass bei unserem Material Magen-Darmgesunde und nur leichtere Störungen des Darmkanals in Betracht kommen. Die Differenz erklärt sich höchstwahrscheinlich durch die Verschiedenheit der Methodik, indem Brauneck nach der Methode von Schlösing arbeitete, während wir das Ammoniak im Vacuum destillirten, woraus unsere höheren Zahlen erklärlich werden.

Ausser Brauneck machte auch Tollens[3]) Ammoniakbestimmungen in den Fäces. Er fand z. B. bei Gichtkranken mit Nierenstörungen 0,133—0,160 pCt. Ammoniak-N, d. h. im Mittel 0,143 g pro die, während unsere Zahlen für Ammoniak-N zwischen 0,219 und 0,834 pCt.

1) cit. nach Hartje, Jahrb. f. Kinderheilk. 1911. Bd. 73.

2) Brauneck, Ueber die Ausscheidung von Ammoniak im Koth bei Gesunden und Kranken. Inaug.-Diss. Würzburg 1885.

3) Tollens, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1907. Bd. 53. S. 164.



der Trockensubstanz schwanken. Nehmen wir nun nach Pettenkofer und Voit[1]) bei gemischter Kost als durchschnittlichen Werth der täglichen Trockensubstanzmenge 34 g an, so würden unsere Werthe bei Reduction auf rund $^1/_3$ zwischen 0,073 und 0,278 g Ammoniak-N pro die sich bewegen. Auch hier sind also unsere Maximalwerthe höher als diejenigen von Tollens, was jedoch in Anbetracht der geringen Zahl von Ammoniakanalysen dieses Autors nicht in die Waagschale fallen kann. Im Uebrigen liegen die Zahlen beider Autoren in der Breite unserer minimalen und maximalen Werthe.

Bezüglich der gesammten flüchtigen Fettsäuren im Koth schwanken unsere Aciditätswerthe zwischen 181,2 (Eiweissdiät) und 1275,6 (Milchdiät) ccm $^n/_{10}$ Säure pro 100 g Trockensubstanz. Ury[2]) fand vermittelst der früher üblichen Destillationsmethodik ohne Vacuum, bei gemischter Kost, für flüchtige Fettsäuren Aciditätswerthe von 405,0 bis 728,0 ccm $^n/_{10}$ Säure, berechnet auf 100 g Trockensubstanz. Auch diese Zahlen liegen innerhalb unserer Schwankungsbreite.

Ferner haben nun Bickel[3]) und Mc. Caughey[4]) Versuche an Hunden, über den Einfluss verschiedener Nahrung auf die Menge der im Koth ausgeschiedenen flüchtigen Fettsäuren gemacht und dabei Werthe gefunden, welche zwischen 447,2 ccm (nach Albumin-Lecithin-Nahrung) und 1637,2 ccm $^n/_{10}$ Säure (nach mit Milch gekochtem Kartoffelbrei) schwankten, wobei diese Zahlen sich auf 100 g Trockensubstanz beziehen, und eine von Salkowski und Mc. Caughey angegebene Correctur erlitten haben, über deren Motivirung bei unserer Beschreibung der Methodik Näheres mitgetheilt ist. Diese Versuche am Hunde haben ähnliche Resultate gezeitigt, wie die unseren beim Menschen, nur sind bei uns die Werthe für flüchtige Fettsäuren bei Eiweissdiät noch wesentlich geringer (corrigirte Acidität von 87,0 ccm $^n/_{10}$ Säure), während unsere höchsten Zahlen (corrigirte Acidität von 1153,6 ccm $^n/_{10}$ Säure) nicht an diejenigen beim Hunde heranreichen, was sich offenbar dadurch erklärt, dass der Hundedarm im Allgemeinen mehr als derjenige des Menschen auf vorwiegende Eiweissnahrung eingestellt ist.

Wie entsteht nun das Ammoniak im Darminhalt? Nach den Untersuchungen von Czapek[5]) u. A. wird dasselbe zweifellos durch bakterielle Desamidirung der mit dem Dünndarminhalt ins Colon übertretenden und dort auch durch Nachverdauung autochthon entstehenden Aminosäuren gebildet. Albumosen, Peptone und Peptide werden von den Fäulnisserregern zuerst zur Aminosäurenstufe abgebaut, während hingegen natives Eiweiss von denselben nicht angegriffen wird.

Ausser dieser bakteriellen Desamidirung der Aminosäuren ist noch des im Eiweissmolecül präformirt vorhandenen und den Amino-

1) Pettenkofer und Voit, cit. nach Schmidt und Strassburger, Die Fäces des Menschen. 1910.

2) Ury, Deutsche med. Wochenschr. 1904. No. 19.

3) Bickel, Archives des maladies des l'appareil digestifs etc. 1911.

4) Mc. Caughey, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 72. S. 140.

5) Czapek, Hofmeister's Beiträge. 1902. Bd. 1. S. 538.



säuren coordinirten Ammoniaks zu gedenken, von welchem nach Cohnheim[1]) einige Pflanzeneiweisse bis zu 5,1 pCt. und die Gelatine 0,4 pCt. enthielt. Dasselbe wird durch Pepsin und Trypsin aus den Eiweisskörpern abgespalten und dürfte bei der meist sauren Reaction im Dünndarm in der Regel in ein Ammoniumsalz umgewandelt und grösstentheils vor Ankunft des Chymus im Dickdarm resorbirt werden.

Es enthielt nun der ins Coecum sich ergiessende Dünndarminhalt nach Ciechomsky und Jakowski (l. c.) 3,44 pCt. Eiweiss und ausserdem Pepton, und im Filtrat des Dünndarminhaltes fanden Mc. Fadyen, Nencki (l. c.) und Sieber ca. 0,81 pCt. gelöstes, in der Hitze coagulirendes Eiweiss nebst Mucin und Peptonen, und der Eiweissgehalt der Trockensubstanz des Dünndarminhaltes betrug bei vorwiegender Eiweissnahrung (Eier, Fleisch, Peptone, Milchreis) 42,37 pCt. und bei Erbsenmussnahrung 28 pCt. Es ist also zur Bildung von Ammoniak im Dickdarm meist ausreichendes Material vorhanden.

Schon bei normaler Dünndarmverdauung führten Mc. Fadyen, Nencki und Sieber den Nachweis, dass 14,25 pCt. des Nahrungseiweisses vom Dünndarm nicht resorbirt, sondern dem Dickdarm überliefert würden, wobei sie zum Theil der Nachverdauung durch Trypsin und Erepsin und in mehr oder weniger grossem Umfang auch der Spaltung durch Bakterienproteasen (z. B. in Bac. pyocyaneus, Proteus vulgaris, Bac. mesentericus vulgaris, in geringem Grade auch Bac. coli) anheimfallen, wobei die bakteriellen Proteasenzymogene durch bakterielle Enterokinasen activirt werden.

Nach Auerbach[2]) hebt besonders der Traubenzucker, aber auch andere Kohlehydrate, sowie Glykoside, hingegen nur in sehr geringem Grade der Milchzucker, die bakterielle Proteasenbildung auf, während durch Gährung entstehende organische Säuren nur die Wirkung dieser proteolytischen Enzyme behindern, welcher functionshemmende Einfluss durch die Neutralisation dieser Säuren wieder beseitigt werden kann.

Was nun die Bedingungen des Auftretens der Fäulniss betrifft, so weisen auch unsere Untersuchungen darauf hin, dass die Schnelligkeit der Passage des Darminhaltes die Hauptrolle beim Zustandekommen der Fäulniss spielt, denn auch im Dünndarm, wo normaler Weise bekanntlich die Eiweissfäulniss fehlt, oder nur in Spuren vorhanden ist, nimmt dieselbe bei Stagnation, wie z. B. in Folge von Stenosen, peritonitischer Darmlähmung u. s. w. bedeutenden Umfang an. Als weiteres Moment spielt bekanntlich der Procent-Wassergehalt der Fäces eine gewisse Rolle bei bakteriellen Zersetzungsproducten im Sinne einer Begünstigung der bakteriellen Wucherung in wasserreichen Nährböden, wobei aber die Fermentproduction des einzelnen Bacteriums nicht nothwendig zuzunehmen braucht. Unsere Untersuchungen bei Eiweissdiät haben nun gezeigt, dass die Ammoniakmengen, in Folge Eiweissfäulniss im Darm, sowohl bei niedrigem Procent-Wassergehalt der Fäces (72,1—72,0 pCt.) als auch bei hohem (85,1—86,9 pCt.) ganz beträchtliche Werthe er-

1) Cohnheim, Die Chemie der Eiweisskörper. 1911.

2) Auerbach cit. nach Fuhrmann, Vorlesungen über Bakterienenzyme. 1907.

reichen. Der Procent-Wassergehalt des Kothes kann also nicht als unbedingt maassgebend für die Dickdarmfäulniss und für den Beginn derselben an der Ileocoecalklappe betrachtet werden.

Auch eine allfällige begünstigende Beeinflussung der Fäulnisserreger des Colons durch die Dickdarmepithelien resp. eine schädigende Wirkung der Dünndarmepithelien auf dieselben kann nicht als ausschlaggebendes Moment in Frage kommen, da bei Behinderung der Passage im Dünndarm in kurzer Zeit intensive Eiweissfäulniss Platz greift. So viel dürfte allerdings wahrscheinlich sein, dass unter gewissen pathologischen Verhältnissen, wie z. B. bei acuter und chronischer Enteritis, eine Abnahme der baktericiden Energie der Darmepithelien sich einstellt und dadurch eine Steigerung der bakteriellen Zersetzungsprocesse ermöglicht. Der im Allgemeinen langsamere Verlauf der Eiweissfäulniss im Vergleich zur Kohlehydratgährung und bakteriellen Fettspaltung ist aber cum grano salis zu verstehen, denn die klinische Erfahrung zeigt, dass bei entzündlicher Reizung der Darmschleimhaut eiweisshaltige und Cl-reiche Flüssigkeitsmengen abgeschieden werden können, welche oft schon während ihrer Passage im Darmkanal zum grössten Theil der Fäulniss unterliegen und durch Ammoniakabspaltung der Chymusmasse eine alkalische Reaction verleihen. Dass diese alkalische Reaction durch Alkalibicarbonat bedingt sei, ist ziemlich ausgeschlossen, denn einmal würde bei der sauren und höchstens neutralen Reaction im Dünndarm (organische Säuren und H_2CO_3) sämmtliches Bicarbonat oder wenigstens der grösste Theil desselben gespalten, und ausserdem secernirt der Dickdarm nach Allem, was man aus Hundeversuchen (nach Wohlgemuth u. A.) darüber weiss, nur relativ geringe Mengen bicarbonat- und fermenthaltigen Saftes. Die häufige, rapide und intensive Zunahme der alkalischen Reaction solcher Fäces im Brutschrank nach stattgehabter Defäcation spricht aber mit Sicherheit gegen eine maassgebende Betheiligung von Alkalibicarbonat beim Zustandekommen der basischen Reaction solcher Stühle.

Unsere Untersuchungen (Stuhl VI, Versuchsperson D.) zeigen, welche enormen Ammoniakwerthe sich beim Stehenlassen solcher Fäces durch „Nachfäulniss“ entwickeln können. Beschleunigend auf den Verlauf der bakteriellen Ammoniakabspaltung muss natürlich ausser dem Vorhandensein genügender Mengen leicht faulender, gelöster Eiweisskörper, Peptone, Albumosen und Aminosäuren die Anwesenheit zahlreicher Fäulnisserreger mit möglichst intensiver Proteasenbildung wirken, während der bildungshemmende Einfluss von Traubenzucker, Glykosiden u. s. w. und die functionshemmende Wirkung der Gährungssäuren auf die Bakterienproteasen, sowie das antagonistische Verhältniss von Gährungs- und Fäulnisserregern und der antiproteolytische Effect der Aldehyde, Ester u. s. w., bei solchen entzündlichen Reizzuständen des Darmcanals mehr oder weniger in den Hintergrund treten. Falls die niederen Fettsäuren an dem entzündlichen Process der Darmschleimhaut ätiologisch betheiligt sind, wie dies anscheinend sehr oft der Fall ist, so dürfte es zum Mindesten sehr fraglich sein, ob es einen Zweck hat, durch Kohlehydratzufuhr auf die erwähnte Weise die Fäulnisserreger schädlich zu beeinflussen.



Viel richtiger ist es, die entzündlichen Reizmomente zu reduciren oder auszuschalten und die Peristaltik möglichst wenig durch alimentäre Factoren anzuregen, was in der Regel am besten durch temporäre Sistirung der Nahrungszufuhr per os und danach durch Genuss leicht löslicher Eiweissnahrung (Gelatinespeisen u. dergl.) geschieht, sofern, wie gesagt, niedere Fettsäuren als causale Reizfactoren im Spiele sind.

Die chemischen Vorgänge, welche den verschiedenen Gährungstypen (Milchsäure-, Buttersäure-, Alkoholgährung u. s. w.) zu Grunde liegen, bestehen nach Röhmann (l. c.)

1. In einer Decarboxylierung, d. h. Abspaltung von Kohlensäure aus der Carboxylgruppe, welche man als hydrolytische Spaltung auffassen kann, die höchstwahrscheinlich auf der Thätigkeit eines Ferments, der sogenannten Carboxylase beruht.

2. Eine weitere allgemeine Erscheinung bei diesen Gährungen ist die Reduction der Hydroxylgruppe, welche unmittelbar durch die Spaltpilze bewirkt werden kann, oder auch durch den bei der Gährung freiwerdenden Wasserstoff. Ein Beispiel dieser Art ist die Entstehung von Propionsäure aus Milchsäure. Betreffs der chemischen Formulirung der verschiedenen Gährungsvorgänge muss auf die betreffenden Specialpublicationen verwiesen werden, da diese Probleme noch ausserordentlich wenig fundirt sind und zahlreiche Meinungsverschiedenheiten bestehen.

Es ist nun die Frage, wie es sich quantitativ mit dem gährungsfähigen Material verhält, das in den Dickdarm gelangt. Hierüber geben uns Untersuchungen von Mac. Fadyen (l. c.) und seinen Mitarbeitern, ferner von Ciechomsky und Jakowski (l. c.) von Adolf Schmidt u. A. Auskunft, welche Autoren Gelegenheit hatten, an tiefsitzenden Ileumfisteln den Dünndarminhalt zu untersuchen. Es ergab sich dabei, dass der Zuckergehalt im Filtrat des ins Coecum eintretenden Dünndarminhalts bis zu 4,75 pCt. betrug, und dass ca. 45—55 pCt. der Trockensubstanz des Dünndarminhalts aus Kohlehydraten und nur in Alkohol löslichen Stoffen bestanden. Mikroskopisch liessen sich Stärkekörner und Cellulosebestandtheile in nicht unerheblichen Mengen nachweisen. Ausserdem fanden sich Essigsäure, Buttersäure, Ameisensäure, beträchtliche Mengen von Alkohol, Gährungsmilchsäure, active p-Milchsäure, Bernsteinsäure, Kohlensäure und Wasserstoff. Die Reaction des Dünndarminhaltfiltrates auf Lackmus war in der Regel sauer und entsprach einer durchschnittlichen Acidität von 1 pM. Essigsäure, welcher Säuregrad ausnahmsweise auf den doppelten Werth anstieg. Fäulnissproducte waren im Dünndarminhalt, abgesehen von schwachen Spuren von Schwefelwasserstoff und Indol und geringen Mengen von aromatischen Oxysäuren, nicht nachzuweisen. Immerhin geht aus dieser letzteren Thatsache hervor, dass Fäulnissvorgänge im Dünndarm nicht absolut fehlen, sondern in der Regel nur auf ein Minimum reducirt sind; es ist deshalb auch die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass auch Ammoniak bereits im Dünndarm abgespalten wird, und höchstwahrscheinlich als fettsaures Ammonsalz zum Theil resorbirt und zum anderen Theil in den Dickdarm befördert wird. Dass die oben erwähnten gährungsfähigen Kohlehydrate, wie verschiedene Zucker, Stärke



und zarte Cellulose, im Dickdarm zu einem um so grösseren Procentsatz vergohren werden, je länger die Verweildauer ist, hat schon A. Schmidt beobachtet. Auch über die Frage, durch welche Factoren die in den Dickdarm gelangte Stärke in Zucker übergeführt wird, besteht kaum mehr ein Zweifel. Besonders Strassburger[1]) hat nachgewiesen, dass die Fäces normaler Weise constant Diastase in wechselnden Mengen enthalten. Dass dieselben zum weitaus überwiegenden Theil aus dem Pankreassaft stammen, hat Wohlgemuth, zum Theil in Gemeinschaft mit T. Wakabayashy[2]), gezeigt, indem er nachwies, dass die diastatische Kraft des Dickdarmsaftes ca. 400 mal geringer ist als diejenige des Bauchspeichels und ausserdem nur 25—50 pCt. derjenigen des Dünndarmsaftes bei Hunden beträgt.

Diastatische Fermente gewisser Gährungserreger, welche nach Eijkmann[3]) von gewissen Colistämmen in minimaler Menge producirt werden können, kommen wahrscheinlich gegenüber der Pankreasdiastase kaum in Betracht; immerhin erscheint es nicht unmöglich, dass unter gewissen pathologischen Bedingungen die Production amylolytischer Bakterienfermente eine Steigerung erfahren kann, und auf diese Weise als diastatischer Factor in Betracht gezogen werden müsste. Im Uebrigen ist die Secretion von Amylase im engeren Sinne und von Dextrinase nicht bloss bei B. coli beobachtet, sondern auch bei Clostridium butyricum, beweglichen Buttersäurebakterien, Granulobacter saccharobutyricus u. s. w.

Da uns unsere Untersuchungen nun gezeigt haben, dass auch bei fast ausschliesslicher Eiweissdiät flüchtige Fettsäuren in den Fäces nachweisbar sind, und wenigstens ein Theil derselben von dem Nahrungsprotein abstammen dürfte, so ist es von Interesse, mit einigen Worten auf den Entstehungsmodus derselben einzugehen. Zunächst constatirt man bei reiner Eiweissfäulniss das Auftreten sämmtlicher flüchtiger Fettsäuren, von der Ameisensäure bis zur Capronsäure, welche nach Neuberg und Rosenberg[4]) durch Desamidirung und CO_2-Abspaltung am gleichen Aminosäurenmolekül entstehen. Folgende Formel ist geeignet, diesen Process an dem Beispiel der Glutaminsäure, aus welcher Buttersäure hervorgeht, dem Verständniss näher zu bringen:

$$COOH—CH_2—CH_2 \cdot CH \cdot NH_2 \cdot COOH = COOH—CH_2—CH_2—CH_3.$$

Da die Glutaminsäure zu 10—16 pCt. am Abbau des Caseins betheiligt ist, und da Neuberg und Rosenberg aus 1 kg Casein 117 g Fettsäuren erhielten, wovon 47 g auf Buttersäure entfielen, so ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, dass z. B. beim Genuss grösserer Mengen von fettarmem Käse oder grossen Quantitäten Milch unter gewissen Bedingungen eine Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren durch Caseinfäulniss zu Stande kommen kann. Es ist allerdings

1) Strassburger, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 67. S. 255.

2) T. Wakabayaski, Intern. Beitr. u. s. w. von Prof. Bickel. Berlin 1911. Bd. 2.

3) Eijkmann, cit. nach Fuhrmann. Vorles. über Bakterienenzyme. 1907.

4) Neuberg und Rosenberg, Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 7.



zu berücksichtigen, dass bei einem solchen Fäulnissprocess auch relativ erhebliche Mengen von Ammoniak entstehen, welche die gleichzeitig auftretenden freien Fettsäuren in fettsaure Ammoniumsalze überführen und dadurch für die Schleimhaut des Darms mehr oder weniger unschädlich machen. Ausser der Buttersäure entstehen bei der Eiweissfäulniss auch Ameisensäure, Capronsäure, Valeriansäure u. s. w. Auch die Aminodicarbonsäuren und Oxyaminosäuren kommen neben den aliphatischen Monoaminosäuren als Quelle der flüchtigen Fettsäuren in Betracht.

Endlich haben Salge und Neuberg[1]), wie oben schon erwähnt, gezeigt, dass beim sogenannten toxischen Enterokatarrh der Säuglinge durch gewisse Gram-positive sogenannte „blaue Bacillen“, welche mit dem B. bifidus und acidophilus des normalen Bruststuhles gewisse Aehnlichkeit haben (und vielleicht nur Abarten derselben darstellen), ölsaures Natron in niedere Fettsäuren (Propionsäure, Buttersäure u. s. w.) gespalten wird. Aus beistehender Formel der Oelsäure erkennt man die doppelte Bindung zwischen den beiden Kohlenstoffatomen, an welcher Stelle das Molekül der Spaltung durch gewisse Fermente der genannten Gram-positiven Bacillen besonders zugänglich ist.

$$\begin{matrix} C_8H_{17} \\ H \end{matrix} > C = C < \begin{matrix} H \\ (CH_2)_7 \end{matrix} \cdot COOH$$

Es ist nun theoretisch und praktisch besonders wichtig, dass diese Erreger des toxischen Enterokatarrhs im Stande sind, Zucker zu vergähren, und zwar in ganz besonders hohem Maasse dann, wenn die zuckerhaltige Nahrung möglichst viel Fett enthält, da dasselbe einen exquisit guten Nährboden für diese Mikroben repräsentirt. Ob sich solche oder ähnliche Mikroorganismen auch im Darm der Erwachsenen finden können, erscheint zum mindesten nicht ausgeschlossen, jedenfalls weisen gewisse Erfahrungen mit fettreicher Nahrung (z. B. bei Darmkatarrhen) darauf hin, dass danach acute Reizzustände im Darmkanal auftreten können, welche eventuell in Causalconnex mit der Abspaltung niederer Fettsäuren aus Alkaliseifen und freien höheren Fettsäuren zu bringen sind.

Dass höhere Fettsäuren nicht bloss im Dünndarm, sondern auch im Colon und in den Fäces in reichlichen Mengen auftreten können, ist eine bekannte Thatsache, und auch in den vorliegenden Untersuchungen hat sich gezeigt, dass nach vorwiegender Fettdiät 22,2—32,5 pCt. der Trockensubstanz aus freien plus gebundenen höheren Fettsäuren bestanden.

Dass auch die Alkaliseifen der höheren Fettsäuren noch im Dickdarm Material zu bakterieller Fettspaltung abgeben können, beweist die Thatsache, dass dieselben keineswegs restlos im Dünndarm resorbirt werden, sondern, wie bereits oben erwähnt wurde, besonders bei beschleunigter Dünndarmperistaltik in vermehrter Menge in das Colon gelangen, wo sie unter gewissen Bedingungen (vermehrte Verweildauer, geeignete Darmflora u. s. w.) der bakteriellen Spaltung unterliegen können. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass hier ein Zusammenhang besteht mit der Menge des in den Dickdarm abgeschiedenen Monocalciumphosphats,

1) Salge und Neuberg, Jahrb. f. Kinderheilk. 1904. Bd. 59. S. 399.



indem letzteres mit den Alkaliseifen sich zu Kalkseifen umsetzt, welche der bakteriellen Spaltung einen beträchtlich grösseren Widerstand entgegensetzen. Da nun z. B. bei Zuständen von Acidosis nach Brugsch, Schlesinger u. A. eine Verminderung der Ca- und Mg- (und Alkali-) Ausscheidung in den Darm zu Gunsten des Urins eintritt, so ist hiermit durch Herabsetzung der Erdseifenbildung ein die Production niederer Fettsäuren begünstigendes Moment geschaffen. Eigene orientirende Bestimmungen der Alkaliseifen in den Fäces (Extraction mit absolutem Alkohol, Spaltung mit Schwefelsäure, Ausschütteln mit Aether, Waschen des Aethers und Titration der Fettsäurelösung mit Phenolphthalein) haben uns für die Alkaliseifen in 100 g Trockensubstanz unter anderem Werthe von 1—2 g ergeben.

Dass Alkaliseifen die Darmschleimhaut in bestimmten Concentrationen reizen können, beweisen übrigens auch die Erfahrungen mit Seifen- und Oelklysmen, nach welchen man nicht selten intensive Zersetzungsprocesse im Colon mit ganz erheblicher Gasbildung beobachtet, wobei offenbar durch die Lipasen des Bauchspeichels und Darmsaftes und der Colonbakterien die Alkaliseifen in niedere Fettsäuren zerlegt werden, sowie auch das Triolein nach vorhergehender Spaltung in Glycerin und Oelsäure.

Dass auch bakterielle Lipasen von einer Reihe von Bakterien producirt werden, unterliegt heute keinem Zweifel mehr, es sind solche, nach Fuhrmann (l. c.), nachgewiesen, z. B. beim B. pyocyaneus, Vibrio Finkler-Prior, Typhusbacillen und nach Escherich sollen auch B. subtilis, Streptococcus gracilis, B. coli, B. lactis aerogenes, lipolytische Fermente enthalten, sodass die Spaltung der Fette, Fettsäuren und Alkaliseifen im Colon, eventuell auch ohne Pankreas- und Darmlipase vor sich gehen kann, wenn auch in langsamerem Tempo und geringerem Umfang. Jedenfalls wird es zweckmässig sein, in Zukunft bei gesteigerten Gährungsprocessen im Darmkanal mit Zufuhr von Fetten eine gewisse Vorsicht walten zu lassen.

Résumé.

Zusammenfassend ergiebt sich also Folgendes:

1. Sämmtliche (sowohl dünne wie consistente) Stühle, welche auf Lackmus alkalisch reagirten, enthielten auch freies Ammoniak.

2. Die Intensität der alkalischen Reaction der frischen, feuchten Fäces ging im Grossen und Ganzen parallel dem Gehalt an freiem Ammoniak.

3. Die Alkalescenzwerthe des freien Ammoniaks, berechnet auf 100 g Trockensubstanz, schwankten zwischen 12,7 und 96,7 ccm $n/_{10}$ Lauge und für Gesammtammoniak zwischen 109,4 und 596,1 ccm $n/_{10}$ Lauge. Auf das Gewicht umgerechnet enthielten also 100 g Trockensubstanz 186,35—1015,39 mg Gesammtammoniak.

4. Bei vorwiegender Eiweissdiät tendirte der Gehalt der Fäces an Gesammtammoniak zu hohen Werthen.

5. Bei Gemüse- und Obstnahrung können nicht nur bei wasserreichen, sondern auch bei consistenteren Fäces verhältnissmässig hohe Werthe für



Gesammtammoniak auftreten, und zwar in letzteren Fällen in Zusammenhang mit einem relativ hohen Procent-Trockensubstanzgehalt als Folge einer vermehrten Verweildauer im Colon oder einzelnen Theilen desselben. Die Ursache dieser Erscheinung liegt ohne Zweifel hauptsächlich in der durch den verlängerten Dickdarmaufenthalt ermöglichten ausgiebigeren Fäulniss der bei cellulosereicher Nahrung in grösseren Mengen secernirten intestinalen Verdauungssäfte und der reichlicher abgeschuppten Darmepithelien.

6. Bei vorwiegender Fettnahrung wurden sehr hohe Werthe für Gesammtammoniak constatirt, und zwar bis zu 1,015 g in 100 g Trockensubstanz, offenbar bedingt durch die excitosecretorische Wirkung der höheren Fettsäuren und Alkaliseifen auf Pankreas und Darmdrüsen und wohl zum Theil auch durch eine leichte entzündliche Reizwirkung der genannten Fettsubstanzen und der aus ihnen entstehenden niederen Fettsäuren auf die Mucosa des Dünndarms und Colons.

7. Auch nach Milchdiät wurden bei stark saurer Reaction der Fäces ganz ansehnliche Ammoniakmengen (408,8 mg Ammoniak in 100 g Trockensubstanz) festgestellt. Ein Beweis, dass auch bei Milchregime die Eiweissfäulniss im Dickdarm trotz eher beschleunigter Passage des Darminhaltes nicht so gering zu sein braucht, wie vielfach angenommen wird. Der Schwerpunkt liegt aber nicht in der Verminderung oder Steigerung der Ammoniakmengen resp. der Eiweissfäulniss, sondern derselbe gipfelt in der Frage, ob im gegebenen Falle durch Milchnahrung eine entzündliche Abscheidung fäulnissfähiger Eiweisskörper producirt wird oder nicht. Je nach der Verweildauer im Colon und unter Umständen auch im Dünndarm kann Letztere mit verschieden starker Ammoniakproduction einhergehen.

8. Bei den ausgeprägten Gährungstühlen I und II, nach Schmidtscher Probedarmdiät, sind relativ niedere Ammoniakwerthe zu constatiren und spricht der geringe Procent-Trockensubstanzgehalt auch hier für die Auffassung, dass nicht nur der günstige Nährboden für Gährungserreger (Milchzucker, Molkensalze etc.) und die antiproteolytische Wirkung gewisser Gährungsproducte (Aldehyde, Ester etc.) sowie der bildungshemmende Einfluss von Traubenzucker, Glykosiden und dergleichen und die functionshemmende Wirkung der Gährungssäuren auf die Bakterienproteasen, sondern ganz besonders auch die beschleunigte Dickdarmpassage und das Vorhandensein nicht allzugrosser Mengen gelöster Eiweisskörper, Albumosen, Peptone und Aminosäuren als Ursache der niederen Ammoniakwerthe bezw. der geringen intestinalen Eiweissfäulniss in Betracht kommen.

9. Der Quotient $\frac{\text{Ammoniak-N}}{\text{Gesammt-N}}$ in der Trockensubstanz des Kothes schwankte bei den untersuchten Fäces zwischen 2,73 und 20,69 pCt., betrug aber bei einem diarrhoischen Abführmittelstuhl (Eiweissdiät) nach 24 stündigem Stehen bei Zimmertemperatur 47,6 pCt., entsprechend 3,094 mg Ammoniak in 100 g Trockensubstanz.

10. Je nach der Resorptionsgeschwindigkeit des Wassers im Colon und der Function der antiperistaltischen und der kleinen Pendelbewe-



gungen kann eine mehr oder weniger umfangreiche Neutralisation saurer und basischer Zersetzungsproducte im Dickdarm stattfinden, wobei alkalische Fäulnissderivate, wie Ammoniak, auch durch saure Producte der Fäulniss, wie z. B. H_2S, aromatische Oxysäuren, niedere Fettsäuren etc. abgesättigt werden können. Einige quantitative Bestimmungen des Schwefelwasserstoffes und Mercaptans haben uns aber gezeigt, dass die neutralisirende Function dieser beiden Substanzen praktisch wohl kaum ins Gewicht fallen dürfte, da sich bisher für den Schwefelwasserstoff in 100 g Trockensubstanz Werthe von 0,01—0,018 g und für Mercaptan Werthe von 0,006—0,0092 g ergeben haben.

11. Stark alkalische Reaction der Fäces resp. beträchtliche Werthe für freies Ammoniak in Folge von Eiweissfäulniss ist nicht unbedingt eine Indication zu vorwiegender Kohlehydratnahrung. Höhere Werthe für freies Ammoniak können nicht nur durch absolute Zunahme des Gesammtammoniaks zu Stande kommen, sondern auch durch eine geringe Menge niederer und höherer Fettsäuren bei normalem oder sogar subnormalem Gesammtammoniakgehalt. Hohe Gesammtammoniakwerthe bezw. intensive Eiweissfäulniss können nicht nur entstehen durch vermehrte Secretion intestinaler Verdauungssäfte und Abschuppung von Darmepithelien (cellulosereiche Nahrung), sondern auch durch entzündliche Abscheidung von Eiweisskörpern seitens der Schleimhaut des Dünndarms und auch des Dickdarms, in Folge des entzündlich reizenden Effectes niederer und event. auch höherer freier Fettsäuren, CH_4 etc. und durch Fäulniss obiger Eiweisskörper im Colon, bei normaler oder verlängerter und selbst bei verkürzter Verweildauer daselbst, je nach der Wirkung verschiedener Gährungsproducte auf die einzelnen Bewegungstypen des Dickdarms.

12. Ammoniak kommt in Folge seiner unter Umständen ganz beträchtlichen Quantitäten als neutralisirender Factor niederer und höherer Fettsäuren u. s. w., speciell im Dickdarm, neben Alkalien und Erdalkalien wesentlich in Betracht, während im Dünndarm die Alkalibicarbonate der Verdauungssäfte diese Functionen hauptsächlich übernehmen. Durch diese Bildung von fettsauren Alkalien und Erdalkalien und fettsauren Ammonsalzen, Ammoniumsulfid, Ammonium-Mercaptid u. s. w. wird die Reizwirkung der freien Fettsäuren und des Schwefelwasserstoffs auf die peristaltischen Bewegungstypen und auf den Tonus der Darmmusculatur bedeutend reducirt bezw. ausgeschaltet.

13. Bei Eiweissdiät und lediglich alkalischer Reaction der betreffenden Stühle ist ein Alkalescenzüberschuss des Gesammtammoniaks über die Acidität der niederen Fettsäuren zu constatiren, so dass Ersteres hinreicht, um auch einen Theil der höheren Fettsäuren zu neutralisiren, welche Letzteren beim Eindampfen der Fäces zwecks Herstellung von Trockensubstanz offenbar der thermischen Dissociation unterliegen und dann bei der Aetherextraction als freie Fettsäuren imponiren. Auch $MgHPO_4$ kann durch NH_3 in $MgNH_4PO_4$ umgewandelt werden.

14. Die Menge der flüchtigen Fettsäuren schwankt, bei Berücksichtigung sämmtlicher untersuchter Stühle, zwischen 1,5945—11,2252 g

als Buttersäure in 100 g Trockensubstanz berechnet, entsprechend einer Acidität von 181,2—1275,6 ccm $^n/_{10}$ Säure. Dieselben waren bei Eiweissnahrung, in Folge ihrer relativ geringen Mengen und der gleichzeitig grossen Ammoniakquantitäten, lediglich in gebundenem Zustande vorhanden, und zwar nicht nur als Alkali- und Erdalkalisalze, sondern auch als Ammoniumverbindungen. Daraus, sowie auch durch die bei Eiweissfäulniss meist langsamere Gasentwicklung (Kohlensäure, besonders CH_4 u. s. w.) erklärt sich die bei Eiweissdiät im Allgemeinen geringere Anregung der grossen und kleinen peristaltischen Darmbewegungen.

15. Die Gemüse-Obststühle VII und VIII stehen bezgl. der Production von flüchtigen Fettsäuren in der Mitte zwischen den Eiweissstühlen und den ausgeprägten Gährungsstühlen und reagiren amphoter.

16. Bei chronisch functioneller Obstipation von atonischem Typus ergaben sich nach Gemüse-Obstnahrung minimale Werthe für niedere Fettsäuren und mikroskopisch nur minimale Spuren von Cellulose in den Fäces.

17. Bei vorwiegender Fettdiät traten nicht nur sehr hohe Ammoniakwerthe in Erscheinung, sondern es können dabei, offenbar in Folge bakterieller Fettspaltung, grosse Mengen niederer Fettsäuren gebildet werden.

18. Bei Milchdiät fand sich eine exorbitant hohe Production niederer Fettsäuren in Combination mit minimalen Mengen höherer Fettsäuren plus Seifen. Es bedeutet diese Thatsache einen Hinweis auf die enorme Gährfähigkeit des Milchzuckers, besonders auch in Combination mit Fett und gewissen (Phosphate?) die Gährung katalytisch beschleunigenden Molkensalzen. Die enorm niedrigen Werthe für höhere Fettsäuren plus Seifen, in Combination mit dem Gesammtfettgehalt von 15,38 pCt. der Trockensubstanz und mit einem Wassergehalt von 90,5 pCt. der Trockensubstanz, spricht mit einem gewissen Grad von Wahrscheinlichkeit für eine wesentliche Beteiligung des Nahrungsfettes an der Bildung niederer Fettsäuren.

19. Mehrere stark gährende Stühle (Schmidt'sche Probe-Darmdiät, Gemüse-Obstnahrung und Milchdiät) zeigten gleichzeitig ziemlich niedrige Werthe für den Gesammtfettgehalt (14,5—16,3 pCt.), hohe Werte für die gesammten flüchtigen Fettsäuren (5,4—11,2 pCt.) und Steigerung des N-Gehaltes (5,4—7,3 pCt.) der Trockensubstanz. (S. 193.)

20. Bei vorwiegender Fettdiät betrugen die Werthe für den Gesammtfettgehalt 52,88—54,52 pCt. der Trockensubstanz.

21. Bei Eiweissdiät und auch bei habitueller atonischer Obstipation mit Gemüse-Obstdiät bewegte sich der N-Gehalt zwischen 4—5 pCt. der Trockensubstanz, ein Hinweis auf gute Ausnutzung der Nahrung.

22. Bei vorwiegender Fettnahrung betrug der N-Gehalt nur 3,9 und 4 pCt. der Trockensubstanz in Folge des starken Fettreichthums der Fäces.

23. Der Gehalt von 100 g Trockensubstanz der Fäces an freien plus gebundenen höheren Fettsäuren schwankte bei den verschiedenen Diätformen zwischen 3,397 g (Milchdiät) und 26,202 g (Fettdiät) als Stearinsäure berechnet.



24. Bei Genuss fettreichen Fleisches, Stuhl V, combiniert sich mit ziemlich hohen Werthen für freie plus gebundene höhere Fettsäuren der kleinste Werth sämmtlicher Stühle für niedere Fettsäuren. Die Beilage von Fleisch (resp. Eiweiss) zu Fett, unter möglichster Reduction der Kohlehydrate und speciell der schwer resorbirbaren, scheint also die bakterielle Fettspaltung im Darm auf ein Minimum reduciren zu können.

25. In Folge der Wasserlöslichkeit der Alkali- und in etwas geringerem Grade auch der Erdalkalisalze der niederen Fettsäuren ist bei abnormen Gährungsprozessen im Darmcanal, besonders bei nicht zu rascher Passage, durch die Möglichkeit der Rückresorption allzu starken Verlusten dieser Basen durch die Fäces einigermaassen vorgebeugt, im Gegensatz zu den Erdalkalisalzen der höheren Fettsäuren.

26. Da die Fäces auch Aminosäuren enthalten können, wie uns eigene Untersuchungen gezeigt haben (in einigen Fällen fand sich 0,1053 bis 0,2160 g Aminosäuren-N in 100,0 g Trockensubstanz), so dürfte es unter Umständen zweckmässig sein, bei Fehlen von gelöstem Eiweiss und Albumosen, nicht nur den Fermenten und dem Chlor, sondern auch dem NH_3 und den Aminosäuren Beachtung zu schenken hinsichtlich ihres quantitativen Verhaltens.

Zum Schluss möchte ich nicht versäumen, Herrn Prof. Brugsch herzlich zu danken für die Ueberlassung von Material, sowie für seine werthvollen Rathschläge und das grosse Interesse, welches er diesen Untersuchungen entgegenbrachte.

XIV.

Aus dem chem. Laboratorium der II. med. Klinik der Königl. Charité in Berlin (Director: Geh.-Rath Prof. Dr. Kraus).

Zur Frage des intermediären Purinstoffwechsels.

I. Mittheilung:

Das Purindepot der Leber und seine Beziehung zur Harnsäureausscheidung.

Von

Hans Rosenberg.

(Mit 1 Curve im Text.)

I.

Bisher ist zur Begründung des Mechanismus der Atophanwirkung nur der höchstens indirecte Schlüsse erlaubende Stoffwechselversuch angewendet worden. Mit Ausnahme der Anschauungen Abel's, die später besprochen werden sollen, lassen sich die verschiedenen Meinungen zwei Gruppen zutheilen: die einen halten im Anschluss an Weintraud die Niere für den Angriffspunkt der Phenylchinolincarbonsäure, die anderen vermuthen eine primäre Beeinflussung des Nucleinumsatzes. Die Theorie einer specifischen Beförderung der Nierensecretion reichte jedoch nicht aus, die Steigerung der absoluten Harnsäuremenge aus einer Nucleingabe unter Atophanverabreichung zu erklären. Deshalb sah sich E. Frank[1]) veranlasst, die Hypothese aufzustellen, dass bei Atophanwirkung die „Nucleine einseitig zum Abbau in der Richtung der Harnsäure gedrängt“ würden, wobei er auf die Aeusserung Weintraud's hinweist, die schleunige Entfernung des Endproductes, hier der Harnsäure, könne in Analogie zu anderen fermentativen Processen den Ablauf der Spaltungen begünstigen. Wir werden schildern, in welcher Weise wir diesen Standpunkt anzunehmen, vielleicht zu begründen vermögen.

Die einzige Möglichkeit, einer Entscheidung näher zu kommen, war die Blutuntersuchung auf Harnsäure während der Atophangabe; es war möglich, dass eine Anreicherung von Harnsäure im Blut nachweisbar wurde, was gegen die Secretionstheorie gezeugt hätte. Dass dieser Nachweis gelingt, ist von Retzlaff[2]) gezeigt worden; er ist aber keine Nothwendigkeit, mit der die Behauptung einer directen intermediären Stoffwechselwirkung steht und fällt. Die Atophanwirkung ist nämlich ziemlich protrahirt und durchaus nicht ohne weiteres einer Ueberschwemmung des

1) E. Frank und Przedborski, Untersuchungen über die Harnsäurebildung aus Nucleinsäure und Hypoxanthin unter dem Einfluss des Atophans. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 68.

2) K. Retzlaff, Die Atophanwirkung beim Gesunden und Gichtkranken. Diese Zeitschr. Bd. 12.



Organismus vom Darm aus nach nucleinreicher Mahlzeit zu vergleichen. F. Deutsch[1]) hat die Stundenwerthe der Harnsäureausscheidung eines Nierengesunden bei Atophandarreichung (3mal 1 g pro die) nach Fütterung mit 300 g Thymus bestimmt; dabei ergab sich, dass sich in den ersten 8 Stunden die Harnsäureabgabe fast auf gleicher Höhe hält und zwar pro Stunde 38—36 mg über der Norm liegt. Veranschlagen wir die Blutmenge eines 65 Kilo schweren Mannes auf 3,8 Liter ($^1/_{17}$ des Körpergewichts als Mittelzahl der in der Literatur niedergelegten Angaben von $^1/_{15}$ [Tarchanow] und $^1/_{19}$ [Plesch]), so enthielt während einer Stunde jeder Liter 10 mg, 100 ccm also 1 mg über der Norm: für jeden Umlauf also, dessen Dauer auf 55 Sec. angenommen sei, ein Gehalt von $^1/_{65}$ mg über der Norm. Da bei jedem Umlauf der den Schwellenwerth überschreitende Theil der Bluthamsäure durch die Nieren ausgeschieden wird, wofern nicht übermässige Ansprüche an ihre Leistungsfähigkeit gestellt werden, kann aus diesen geringen Zuwachsgrössen im venösen System keine Anreicherung entstehen, die nachweisbar und ausserhalb normaler Schwankung gelegen wäre. Somit ist physiologisch und methodologisch klar, dass trotz der Thymusfütterung und, wie wir sagen möchten, nicht trotz, sondern wegen der Atophangabe keine Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blut nachweisbar sein kann.

Dass dieses Ergebniss nicht zu Gunsten der Eliminationstheorie zu verwerthen ist, wurde schon hervorgehoben. Eines ihrer Hauptbeweismittel, die Functionsprüfung der Niere durch intravenöse Injection von Harnsäure und Hypoxanthin, hat durchaus sich widersprechende Resultate geliefert, indem bald Gichtiker, bald Gesunde schlechtere Ausscheidungsverhältnisse zeigten; wie auch Anhänger der Weintraud'schen Lehre bestätigten [Frank und Bauch[2]), ferner Dohrn[3])]. Nachdem inzwischen Ewald[4]) auf Veranlassung Schittenhelm's, der auf das Unphysiologische dieses Eingriffs hinweist, aufgedeckt hat, dass durch Injection von Harnsäure und Purinbasen nicht nur eine erhebliche Leukocytose, sondern auch eine Störung des Gesammtstoffwechsels erzeugt wird, an der das zur Lösung dienende Piperazin ebenfalls Theil hat, wird diese Methode, deren Ausfall zudem ganz andere Deutung zulässt, für die primäre Nierenätiologie der stoffwechselgichtischen Störung so wenig wie für den analogen Angriffspunkt ihres Gegenmittels entscheiden können.

Andererseits war die Vorstellung einer intermediären Abänderung des Nucleinstoffwechsels durch Atophan zu sehr allgemeiner Begriff, um einer experimentellen Prüfung zugänglich zu sein. Hier musste ein Anhalt durch Besinnung auf die Klinik der Gicht gewonnen werden: während des Anfalles und als Zeichen seines Nahens sind Störungen im

1) F. Deutsch, Ueber die Wirkung des Atophans bei Gesunden und Gichtkranken. Münchener med. Wochenschr. 1911. No. 50.

2) Frank und Bauch, Ueber den Angriffspunkt des Atophans bei seiner Einwirkung auf die Harnsäureausscheidung. Berliner klin. Wochenschr. 1911. No. 32.

3) M. Dohrn, Ueber die Wirkung des Atophans, mit einem Beitrag zur Theorie der Gicht. Zeitschr. f. klin. Med. 1912. Bd. 74.

4) G. Ewald, Ueber intravenöse Verabreichung von Nucleinsäure und ihren Abbauproducten beim Hund. Diese Zeitschr. 1913. Bd. 12.



Verdauungstractus deutlich, die auf Alteration der Drüsenfunction bezogen werden müssen. Im Besonderen ist die Leber betheiligt: eine Schwellung zeigt ihre Hyperämie an, die Farbstoffarmuth des Stuhles spricht für eine Herabsetzung der Secretion, Erhöhung des Urobilingehaltes des Harns documentirt eine diffuse Schädigung des Organs [vergl. Brugsch[1]), auch v. Noorden[2])].

Nachdem die Bedeutung der Leber für den fermentativen Umsatz der Nucleine und ihrer Abbauproducte dargethan war, und Brugsch und Schittenhelm einen verlangsamten Ablauf einzelner Etappen dieses Processes beim Gichtiker nachgewiesen hatten, war es gegeben, die Befunde des Versuchs und der Klinik einheitlich zusammenzufassen.

Es scheint, dass durch einen ähnlichen Gedankengang Abel[3]) dazu gekommen ist, eine Analyse der Atophanwirkung unter pharmakologischer Beeinflussung des Splanchnicustonus vorzunehmen. Die nervöse Beeinflussung des Purinumsatzes wird in der zweiten Mittheilung behandelt werden. Wenn wir auch zugeben, dass der Purinwechsel in der Leber abhängig ist von der Durchblutungsgrösse des Pfortadergebietes — wir sehen darin sogar einen wichtigen Factor der Regulation — und für denkbar halten, dass durch Resorptionshinderung und mangelhafte Circulation die Wirkung des Atophans unterdrückt werden kann, so müssen wir dennoch auf Grund unserer Versuche behaupten, dass der Erfolg des Atophans auf einem der Durchströmungsgrösse superponirten specifischen Reiz beruht.

Da wir nämlich unsere Untersuchungen am überlebenden Organ, der Leber des Hundes, anstellten, konnten wir die Durchblutungsgrösse nach Belieben verändern oder ganz ausschalten sowie die durch wechselnde Resorption entstehenden Zweifel vermeiden.

II.

Zur Verwendung kamen die Lebern von ca. 8—11 kg schweren Hunden, die durch Entblutung getödtet wurden; es wurden alle Bedingungen zum Ueberleben der Organe eingehalten. Als Durchblutungsflüssigkeit diente defibrinirtes Rinderblut, meist in der Menge vom 500 ccm; zugesetzt wurden in fünf Versuchen isotonische Atophanlösungen (siehe Tabelle 2), in einem Versuch wurde Natriumbicarbonat, das sonst zur Lösung des Atophans diente, zugesetzt, wobei wir feststellten, dass die alkalische Durchströmungsflüssigkeit allein zur vollkommenen Ausschwemmung der Harnsäure keineswegs genügt[4]); in einem Versuch 1 ccm Suprar. synth. Höchst 1 : 1000. Gegen die Möglichkeit, dass der Zuwachs an Purinen durch eine Volumverminderung der Durchströmungsflüssigkeit in Folge von Verdunstung vorgetäuscht werde, sprechen zu-

1) Brugsch, Capitel „Gicht“ aus Kraus und Brugsch, Specielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. 1913. Bd. 1. S. 174f.

2) v. Noorden, Handbuch. Bd. II. S. 177.

3) Abel, Beziehung zwischen Splanchnicustonus und Harnsäureausfuhr. Congr. f. innere Med. 1913.

4) Es ist ja durch die Untersuchungen von His und Paul bekannt, dass die Anwesenheit von Na-Ionen die Löslichkeit der Natriumurate herabsetzt.



nächst die Ergebnisse der Versuche: der Anstieg von Harnsäure und Basen verläuft durchaus nicht parallel (s. Tabelle 2 und 3, Versuch XI); sodann waren die wiedergewonnenen Blutmengen nicht entsprechend gering, und schliesslich konnte aus verdünntem, zur Durchströmung benutztem Blut bei Ausschleudern eine der Verdünnung entsprechende grössere Serummenge gewonnen werden als aus der gleichen Quantität frischen Blutes.

Die Enteiweissung wurde nach den Angaben von Brugsch und Schittenhelm vorgenommen; die weitere Verarbeitung nach dem Verfahren von Krüger-Schmid geschah in der Weise, dass Harnsäure und Purinbasen in einer zweiten Fällung zusammen nach Kjeldahl als U bestimmt wurden, um so einen Verlust zu vermeiden[1]). Bei den drei letzten Versuchen wurde vor der Purinbestimmung in den zu 1 pCt. salzsauren Filtraten mit 1 proc. Phosphorwolframsäure gefällt; dann nach Abfiltriren, Neutralisation und Ansäuern mit Essigsäure nach Krüger-Schmid bestimmt. Nach dieser Vorbehandlung geht die Kupferfällung wesentlich besser vor sich, so dass im frischen Blut — nach vollkommener Entfernung der Eiweissreste — fast die doppelten Werthe an Purinstoffen gefunden wurden. In dem Filtrat des Schwefelkupferniederschlages wurde die Harnsäure nach Folin und Denis[2]) bestimmt, die eine von Maschke angegebene Farbreaktion des Trioxypurins mit Phosphorwolframsäure in alkalischer Lösung zur Colorimetrie benutzen. Diese Methode wurde in unserem Laboratorium von Herrn Dr. Kristeller durchgearbeitet, der auch die Anregung zu der oben beschriebenen Modification des Bass-Wiechowski'schen Verfahrens gab.

Die calorimetrische Bestimmung erzielt genaue Werthe, während man bei der Titrimetrie mit Fehlern bis zu 1 mg rechnen muss. Alle Werthe wurden durch Doppelbestimmungen gestützt, ausserdem die Harnsäure durch die Murexidprobe identificirt.

III.

Der Uebersicht halber seien unsere wesentlichen experimentellen Ergebnisse der eingehenderen Besprechung kurz vorangestellt:

1. Aus der Leber des Hundes, auch des purinfrei ernährten Thieres, sind Purinstoffe ausschwemmbar.
2. Die Menge dieser ausschwemmbaren Purine lässt sich verändern
   a) vor der Durchblutung: durch Variationen des exogenen Purinstoffwechsels. Sie wird, gegenüber dem Mittelwerth bei gemischter Nahrung, erniedrigt durch purinfreie Kost, erhöht durch purinhaltige;
   b) während der Durchblutung: durch Pharmaca. Atophan und Adrenalin vergrössern die Ausschwemmung.

1) Die Versuche I, III und IV geben für diese Methode ca. 2 mg zu hohe absolute Werthe, da ein geringer Ammoniakgehalt des Wassers übersehen wurde; doch ist die Relation dadurch in keiner Weise verschoben.

2) Folin und Denis, Journ. of biol. chem. 1912. Vol. 11; ferner in Abderhalden's Arbeitsmethoden. Bd. 7.



3. Die Mengen betragen bisweilen erheblich mehr als die Hälfte des täglichen Gesammtpurinumsatzes des Tieres.
4. Atophan bewirkt eine Mobilisirung der Harnsäure.

Wie Smorodinzew[1]) gezeigt hat, lassen sich unter den Extractivstoffen der Leber Purinkörper finden; in Vorversuchen konnten wir in einem Extract, der durch einmaliges Aufkochen aus 1900 g zerkleinerter Kalbsleber gewonnen war, erhebliche Mengen von Purin nachweisen.

In Durchströmungsversuchen gelang es uns, diese offenbar nicht sehr fest abgelagerten Massen herauszulösen und in dem benutzten Blut zu bestimmen. Tabelle 1 zeigt die Resultate, die an den Lebern dreier etwa gleich grosser, 8—9 kg schwerer Hunde erhalten wurden. Die aus den Lebern von Hunden mit gemischter Nahrung erzielten Purinmengen stimmen annähernd mit einander überein und sind je etwa doppelt so gross wie die des purinfrei (mit Reis) gefütterten Thieres.

Tabelle 1.

Versuch	Dauer Min.	100 ccm Blut frisch	100 ccm Blut durchgeleitet	Differenz	Ausgespülte Purinmenge	Bemerkungen
I	40	0,0042 g Ū + Basen	0,0109 g Ū + Basen	6,7 mg	0,0335 g	Hund bei gemischter Nahrung
III	90	0,0048 g Ū + Basen	0,0126 g Ū + Basen	7,8 mg	0,0390 g	do.
IX	130	0,00367 g Ū + Basen	0,00716 g Ū + Basen 0,00709 g Ū	3,49 mg Ū + Basen	0,01745 g	Hund purinfrei

Durch Zusatz von Atophanlösung oder Adrenalin (Versuch VIII) zur Durchblutungsflüssigkeit liessen sich in allen Versuchen die Purinmengen steigern. Dies zeigen zwar schon ohne Weiteres die Vergrösserungen der Differenz zwischen frischem und durchgeleitetem Blut; doch wird man zum Vergleich der Versuche unter einander die wechselnde Grösse und das verschiedene Gewicht der Thiere zweckmässig dadurch ausschalten, dass man entweder die Beziehung zwischen der ausgeschwemmten Purinmenge und dem Lebergewicht oder zwischen ausschwemmbarem Purin und Gesammtpurinumsatz als Verhältnisszahl betrachtet.

Die Versuche IX und X stammen z. B. beide von purinfrei gehaltenen Hunden, deren Lebern in einem Falle ohne Zusatz, im andern unter Zufügung von Atophan durchblutet wurden; dementsprechend entfielen im ersten Versuch auf 100 g Leber 0,0051 g Purin, und verhielt sich ausgeschwemmte Purinmenge zum exogenen Gesammtpurinumsatz wie 19,67 : 100; im zweiten kamen auf 100 g Leber 0,0125 g Purin, und Purinmenge zu Gesammtpurin war gleich 47,77 : 100. Merkwürdiger Weise hat gerade in diesem einen Falle die Harnsäurefraction gegenüber der zusatzfreien Durchblutung keine

1) J. Smorodinzew, Ueber die stickstoffhaltigen Extractivstoffe der Leber. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1912. Bd. 80.



Tabelle 2.

Versuch	Dauer Min.	100 ccm Blut frisch	 durchgeleitet	Differenz	Ausgespülte Purinmenge	Lebergewicht $\frac{\text{Purinmenge} . 100}{\text{Lebergewicht}}$	Gesammtpurinumsatz als Ū g	$\frac{\text{Purinmenge}}{\text{Ges.-Purin}}$	Zusatz zur Durchströmungsflüssigkeit	Bemerkungen
IX	130	0,00367 g Ū + Basen	0,00716 g Ū + Basen 0,00709 g Ū	3,49 mg	0,01745 g	340 g auf 100 g 0,0051 g	0,0887	19,67 : 100	—	purinfreie Nahrung
X	120	0,0040 g Ū + Basen 0,00296 g Ū	0,0160 g Ū + Basen 0,00605 g Ū	12,0 mg Ū + Basen 3,11 mg Ū	0,060 g Ū + Basen 0,01555 g Ū	480 g auf 100 g 0,0125 g Ū + Basen 0,00324 g Ū	0,12560	47,77 : 100 12,38 : 100 = Ū : Gesammtpurin	100 ccm enthaltend NaCl 0,75 g $NaHCO_3$ 0,1 g, Atophan 0,06 g	purinfreie Nahrung
IV	90	0,0048 g Ū + Basen	0,0153 g Ū + Basen	10,5 mg Ū + Basen	0,0525 g Ū + Basen	—	—	—	100 ccm enthaltend $NaHCO_3$ 1,1 g, Atophan 0,5 g	gemischte Kost
VI	137	0,00378 g Ū + Basen	0,01785 g Ū + Basen	14,07 mg Ū + Basen	0,07035 g Ū + Basen	599 g auf 100 g 0,01174 g Ū + Basen	—	—	100 ccm enthaltend $NaHCO_3$ 1,1 g Atophan 0,06 g	gemischte Kost
VIII	160	0,0021 g Ū + Basen	0,02121 g Ū + Basen	19,11 mg Ū + Basen	0,09555 g Ū + Basen	435 g auf 100 g 0,02196 g Ū + Basen	0,14716	64,93 : 100	1 ccm Supraren. synth. Höchst	gemischte Kost
XI	103	0,0036 g Ū + Basen 0,0026 g Ū	0,0300 g Ū + Basen 0,0173 g Ū am Ende des Versuchs	26,4 mg Ū + Basen 14,7 mg Ū	0,0923 g Ū + Basen 0,04658 g Ū + Basen	590 g auf 100 g 0,0156 g Ū + Basen 0,00789 g Ū	—	—	100 ccm, enthaltend NaCl 0,8 g, $NaHCO_3$ 0,03 g, nach d. 4. Durchbl. 100 ccm, enthaltend NaCl 0,8 g, $NaHCO_3$ 0,03 g, Atophan 0,06 g	gemischte Kost
VII	145	0,0021 g Ū + Basen	0,01575 g Ū + Basen	13,65 mg Ū + Basen	0,06825 g Ū + Basen	249 g auf 100 g 0,02741 g U + Basen	—	—	100 ccm enthaltend $NaHCO_3$ 1,1 g, Atophan 0,06 g	am Vorabend des Versuchstages 500 g Kalbsthymus

Vermehrung erfahren, während die Zunahme der Basen sehr deutlich war. Wir lassen dahingestellt, ob im Purinhunger beim Thier das Harnsäuredepot der Leber so weitgehend abschmilzt, dass auch Atophan nicht mehr zu fördern vermag, ob es unter diesen Bedingungen auch eine Wirkung auf die Basen entfaltet, oder ob schliesslich durch die unter dem Einfluss des Atophans geschwind erfolgende Entleerung dieser geringen Harnsäuremengen bei den folgenden Durchströmungen den Basen ein reichlicherer Uebertritt ins Blut gestattet ist. In allen übrigen Versuchen konnten wir — soweit es nicht zahlenmässig geschehen ist — den Anstieg der Harnsäurefraction durch die schon in kleinen Filtratmengen deutliche Murexidprobe und Maschke'sche Reaction belegen.

Zur genaueren Erläuterung der harnsäuremobilisirenden Wirkung des Atophans diene Versuch XI.

Durchblutung der Leber (Gewicht nach Durchblutung und Heraustreiben der Blutreste durch Sauerstoff 590 g) eines 11 kg schweren, bei gemischter Nahrung gehaltenen Hundes mit 400 ccm Rinderblut und 100 ccm einer Lösung, die 0,8 NaCl und 0,03 g $NaHCO_3$ enthält. Nach der 2. und 4. Durchströmung werden je 100 ccm der Mischung entnommen; vor der 5. Durchblutung werden 100 ccm Atophanlösung (0,8 g NaCl, 0,03 g $NaHCO_3$, 0,06 g Atophan) zugesetzt. Die beiden ersten Durchströmungen dauerten 28 Minuten, die beiden folgenden 23 Minuten, die vier letzten einschliesslich des Herausdrückens der Blutreste mit Sauerstoff 52 Minuten. Die Resultate der nach Krüger-Schmid und Folin-Denis ausgeführten Analysen sind:

In 100 ccm der Mischung (entsprechend 80 ccm Blut) nach der 2. Durchblutung waren	0,0156 g Purin,	d. h. $\overline{U}$ + Basen;	0,00743 g $\overline{U}$
In 100 ccm der Mischung (entsprechend 80 ccm Blut) nach der 4. Durchblutung waren	0,0190	do. do.	0,00808 „ „
In 400 ccm der Mischung (entsprechend 240 ccm Blut) nach der 8. Durchblutung waren	0,0721	do. do.	0,04147 g „
Summa	0,1067 g Purin,	d. h. $\overline{U}$ + Basen;	0,05698 g $\overline{U}$
In den 400 ccm des benutzten Blutes fanden sich	0,0144	do. do.	0,0104 „ „
Ausgeschwemmte Menge	0,0923 g Purin,	d. h. $\overline{U}$ + Basen;	0,04658 g $\overline{U}$
Auf je 100 g Leber	0,0156	do. do.	0,00789 „ „

Tabelle 3.

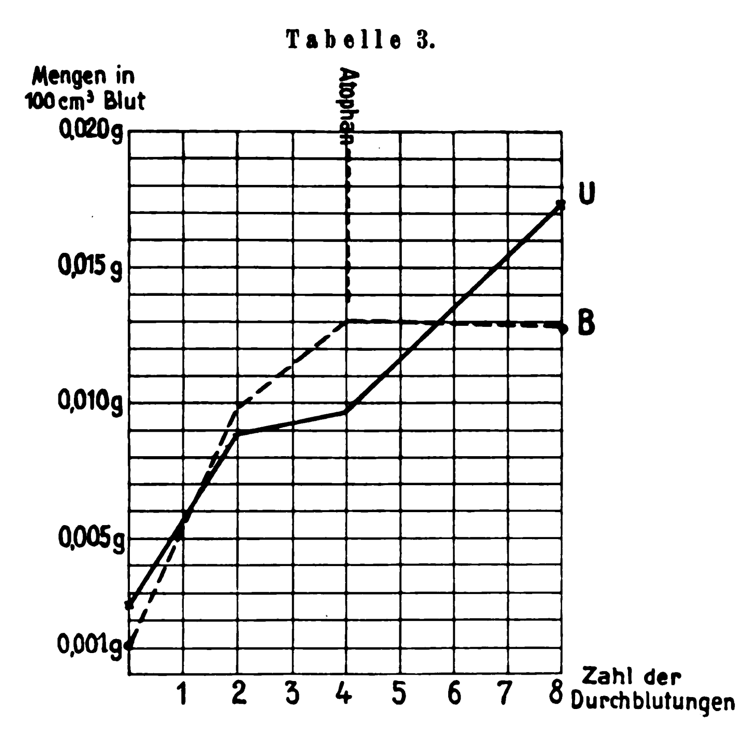


Tabelle 3 veranschaulicht die auf 100 ccm Blut umgerechneten Werthe in graphischer Darstellung: Während die Basenmenge ziemlich rasch ansteigt, um sich nach der vierten Durchblutung nicht mehr zu ändern, vermehrt sich der Harnsäuregehalt des Blutes schon nach der zweiten Durchströmung nur wenig, bis zur Entnahme der zweiten Blut-

probe etwa um 0,8 mg. Selbst wenn der Zuwachs in den letzten vier Durchblutungen im selben Maasse geschähe, würde nur ein Gehalt von 11,0 mg erreicht werden, statt dessen schnellt die Curve — die Atophanwirkung nachzeichnend — zu einer Höhe von über 17 mg. Die Harnsäurecurve, die sich bei einfacher Durchblutung um 7,1 mg gehoben hat und der Parallelität mit der Abscissenachse nähert, steigt also unter Atophanwirkung noch einmal um 7,6 mg an, d. h. über 100 pCt.

Auch durch Zusatz von Suprarenin. synth. (Höchst) zur Durchströmungsflüssigkeit wurde die Leber eines mit gemischter Kost ernährten Hundes (Versuch VIII) zur Hergabe ihres Purindepots angeregt, und zwar so weitgehend, dass die ausgeschwemmte Purinmasse 65 pCt. des täglichen Purinumsatzes betrug. Die Murexidprobe fiel mit kleinen Mengen schon stark aus. Es scheint dies die erste Beobachtung der harnsäuremobilisirenden Thätigkeit des Adrenalins zu sein, die vorläufig als innersecretorische Beeinflussung des Purinstoffwechsels nur in dem Befund von Falta und Nowaczinski[1]) ein Analogon hat, die bei Akromegalen eine Erhöhung der Harnsäureausscheidung feststellten.

Mit Hülfe dieser Pharmaca, die eine wenn auch nicht absolute so doch bis zu gewissem Grade quantitative Schätzung des Purindepots der Leber ermöglichen, liess sich die schon bei einfacher Durchblutung angedeutete Abhängigkeit der Grösse der aufgestapelten Purinmenge vom exogenen Umsatz sicherer nachweisen. Der vergleichenden Betrachtung muss der Quotient $\frac{\text{Purinmenge} \cdot 100}{\text{Lebergewicht}}$ zu Grunde gelegt werden; er giebt an, wieviel Gramm der ausgeschwemmten Purinstoffe auf je 100 g Leber entfallen. In vier Versuchen (X, XI, VIII, VII), von denen einer der purinfreien und einer der nucleinreichen Nahrung gilt, während zwei sich auf gemischte Kost beziehen, ergiebt sich eine der Menge der im Futter enthaltenen Purine entsprechende Reihe: 0,0125; 0,0156; 0,0219; 0,0274. Dabei ist zu bedenken, dass in dem nur kurzen Versuch XI der Curve nach ein weiterer Anstieg der Harnsäure zu erwarten war, der den Abstand zwischen den beiden ersten Werthen vergrössert und die beiden mittleren näher aneinander gerückt hätte. Wir vermuthen wenigstens in der gleichsinnigen Bewegung dieser Zahlen den Ausdruck einer Gesetzmässigkeit.

IV.

Nach den mitgetheilten Befunden machen wir uns folgende Vorstellungen über die Beziehungen des Purindepots der Leber zur Harnsäureausscheidung:

Die Leber des thierischen Organismus speichert wie Glykogen und Fett so Purine, und zwar auch unter physiologischen Bedingungen; sogar im länger dauernden Purinhunger sind noch Anhäufungen nachweisbar. In Analogie mit der Secretanhäufung und Ausstossung bei der Function der Drüsen nehmen wir an, dass erst nach Erreichung eines gewissen Füllungsgrades auch diese Producte der abbauenden Zellthätigkeit in

1) W. Falta und J. Nowaczinski, Ueber Harnsäureausscheidung bei Erkrankungen der Hypophyse. Berliner klin. Wochenschr. 1912. No. 38.



den Kreislauf entleert werden. Mit diesem rhythmischen Wechsel werden die Schwankungen der Harnsäureausscheidung bei purinfreier oder gleichbleibender purinhaltiger Diät in Zusammenhang zu bringen sein.

In Folge der Verlangsamung des fermentativen Processes wird wie bei der Niere auch in der Leber des Gichtikers durch Einschleichung die Reizschwelle erhöht und mit ihr die Füllungsgrenze. Je mehr Endproducte liegen bleiben, um so schlechter vermögen die Fermente zu arbeiten. Diesem Nothzustand macht der Anfall ein Ende, indem die Leber reflectorisch oder durch neue Ueberlastung vom Darm aus zur Abgabe der angestauten Massen gereizt wird; je nach ihrem functionellen Vermögen wird sie die Entleerung mehr oder weniger vollständig besorgen.

Diesen durch pathologische Verhältnisse beeinträchtigten wie den physiologischen Rhythmus der Abgabe vermag Atophan in einen continuirlichen Abfluss zu verwandeln. Es veranlasst also zunächst die Leber entgegen ihrer Speicherungstendenz zur Abgabe des vorhandenen Depots; wird jetzt Atophan nicht weiter gegeben, so giebt sich die Neuablagerung an den entleerten Stätten durch die negative Phase der Harnsäureausscheidung zu erkennen..

Schon Plehn[1]) hatte sich in diesem Sinne geäussert. — Wird dagegen weiter Atophan verabreicht, so ist durch die sofortige Abgabe der jeweils vorhandenen Menge von Endproducten die Zelle mechanisch und dynamisch zur Verarbeitung neuer Nucleine bereit. Von den mehrfachen Wegen des Nucleinbaues wird der eine, zur Harnsäure führende, gleichsam frei gemacht und geöffnet durch Atophan; daher erfolgt ein vollkommenerer Umsatz in dieser Richtung. Wir glauben dieser Anschauung Frank's eine etwas concretere Grundlage gegeben zu haben. So ist zu verstehen, dass bei längerer Darreichung von Atophan auch beim Gesunden die Harnsäureausscheidung dauernd ein höheres Niveau einhält; und da bei dem geschilderten leichteren Ablauf des fermentativen Processes auch die Nuclease und Purindesamidase, die ja nach Brugsch und Schittenhelm beim Gichtiker geschwächt sind, unter günstigeren Bedingungen arbeiten, ist der über die analgesirende und antiphlogistische Wirkung hinausreichende Nutzen des Atophans begreiflich. Nach dem Gesagten wird auch die obige Behauptung klar sein, dass Atophan das Auftreten nachweisbarer Harnsäuremengen im Blut nach nucleinreicher Mahlzeit geradezu verhindert. Im Gegensatz dazu verläuft der Vorgang ohne Atophanbeifütterung: das Maximum der Harnsäureausscheidung liegt frühestens nach der dritten Stunde, es muss also der grösste Theil so lange zurückgehalten worden sein; dies besorgt nach unserer Anschauung die Leber, die erst, wenn die Füllungsgrenze etwa erreicht ist, unter dem Reiz neuer durch die Resorption zugeführter Massen die Harnsäure in so reichlicher Menge auswirft, dass sie zuweilen im Blut erhöht gefunden werden kann.

Auch die thierexperimentellen Befunde sind unserer Deutung zu-

1) Plehn, Zur Kenntniss der Wirkungsweise der Phenylchinolincarbonsäure (Atophan) bei chronischer Gicht. Deutsche med. Wochenschr. 1912. No. 3.



gänglich. Die widersprechenden Ergebnisse von Starkenstein[1]) und Fromherz[2]), von denen der eine Harnsäure, der andere Allantoin beim Atophanhunde vermehrt fand, stützen die Secretionstheorie nicht, denn die Niere müsste bald zu vermehrter Harnsäure-, bald zu gesteigerter Allantoinausscheidung electiv befähigt werden. Wird indessen durch Atophan die Harnsäure rascher in Umlauf gebracht und so der Ablauf der Fermentarbeit begünstigt, so hängt es nur von dem individuellen Ausscheidungsvermögen des Thieres ab, ob es die in Circulation befindliche Harnsäure als solche hinausschaffen kann oder ihre Oxydation in das harnfähigere Allantoin abwarten muss. Aehnliche Verhältnisse scheinen beim Kaninchen zu bestehen, entsprechende auch beim Menschen im Verhältniss der Purinbasen zur Harnsäure.

Auch wir nehmen für den Gichtiker wie eine secundäre Beeinträchtigung der Nierenfunction durch die Fermentbehinderung so eine secundäre Besserung durch Fermentbeschleunigung im intermediären Stoffwechsel an. Wir halten sogar für möglich, dass, was sich im grossen Umfange an der Leber abspielt, in gewisser Art an der Niere wiederholt; wir wollen überhaupt den Purinstoffwechsel so wenig wie den Kohlehydrat- oder Fettstoffwechsel auf die Leber beschränkt wissen. Es muss aber betont werden, dass die Leber ein gewaltiger regulativer Mechanismus ist, Steuerung und Ventil für den Organismus, und als solcher übergeordnet, wenn auch selber abhängig.

So ist bei Hunden nach partieller Leberausschaltung durch Anlegung der Eck'schen Fistel die Harnsäureausfuhr um 50 pCt. und mehr gesteigert bei gleichbleibender Ernährung[3]). Es ist daher nicht gleichgiltig, was der Leber in ihrer exponirten Stellung als Vermittlerin zwischen innerem und äusserem Stoffwechsel zugemuthet wird. Wie jede Ueberlastung vom Darm aus einer gestörten Leberfunction unzuträglich sein wird, so muss eine specielle Ueberbürdung dieser Function pathogenetische Bedeutung erreichen. Unsere Experimente weisen hier auf die Wichtigkeit der Diätetik.

Herrn Professor Brugsch sei für Stellung der Aufgabe und mannigfachen Rath aufrichtig gedankt.

---

1) Starkenstein, Ueber die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch Phenylcinchoninsäure (Atophan). Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1911. Bd. 65.

2) Fromherz, Zur Kenntniss der Wirkungsweise der Phenylcinchoninsäure auf den Purinstoffwechsel des Hundes. Biochem. Zeitschr. 1911. Bd. 35.

3) Vgl. Fischler, Zur Function der Leber. Sitzung des naturhistorisch-medicinischen Vereins zu Heidelberg vom 14. Januar 1913, referirt in der Münchener med. Wochenschr. 1913. No. 8.



XV.

Aus dem chem. Laboratorium der II. med. Klinik der Königl. Charité in Berlin (Director: Geh.-Rath Prof. Dr. Kraus).

Zur Frage des intermediären Purinstoffwechsels.

II. Mittheilung:

Ueber den Harnsäurestich.

Von

Edgar Michaëlis.

(Mit 1 Curve im Text.)

Die Bedeutung des Zuckerstiches von Claude Bernard[1]) für die Lehre der Glykosurien, für die Kenntniss der Physiologie des Kohlehydratstoffwechsels und schliesslich auch für die Auffassung vom Wesen des Diabetes ist eine fundamentale. Liegt doch in ihm gewissermaassen die experimentell nachweisbare Verknüpfung eines reinen Stoffwechselvorganges mit dem Nervensystem.

Herr Professor Brugsch hat mich nun veranlasst, der Frage nachzugehen, ob der Zuckerstich lediglich nur die Reizung eines „Zuckercentrums" darstellt oder ob hier nicht ein weitgehenderes Centrum für andere Stoffwechselvorgänge in der Leber gelegen ist, in Sonderheit für die Harnsäure, vor allem im Hinblick auf die Thatsache, dass die Leber reichlich freie Purinbasen aufgestapelt enthält und diese Purinbasen bei der Durchblutung theils als Harnsäure, theils als Purinbasen abgiebt.

Ich habe deshalb auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Professor Brugsch die Stickstoff- und Harnsäureverhältnisse unter dem Einflusse des Zuckerstiches an dem hierfür geeignetsten Thiere studirt, am Kaninchen.

Ich möchte an dieser Stelle Herrn Professor Brugsch meinen Dank für die Ueberlassung des Themas sagen.

Es wurde der Zuckerstich nach Eckhardt[2]) ausgeführt. Obwohl diese Operation eingreifender ist als die directe Durchstossung nach Claude Bernard, zogen wir sie wegen der Sicherheit ihres Gelingens vor. Ueberdies kann der Eingriff schonender dadurch gestaltet werden, dass eine Durchschneidung der Nackenmuskeln vermieden wird und diese nur mittels Haken auseinandergezogen werden. Vor Spaltung der Membrana atlanto-occipitalis wurden die Thiere mit Aether narkotisirt.

Bezüglich der übrigen Versuchsanordnung sei bemerkt: Die Kaninchen wurden bereits mehrere Tage vor der Versuchsperiode auf eine gleich-

1) Claude Bernard, Leçons de physiologie expériment. 1855. 1.

2) Eckhardt, Beiträge zur Anatomie und Physiologie. Bd. 4. Giessen 1869; Cyon, Methodik der physiologischen Experimente und Vivisectionen. Bd. 1 u. Atlas. Giessen.



mässige, purinfreie Nahrung eingestellt, um so in der Vorperiode den endogenen Purinstoffwechsel möglichst rein untersuchen zu können. Sie bekamen täglich 1 Pfund Mohrrüben zu fressen. Die Thiere wurden in Stoffwechselkäfigen gehalten, und der Urin durch sauberes Auswaschen des Käfigs quantitativ gesammelt. In dem verdünnten Harn wurde der Stickstoff nach Kjeldahl, die Harnsäure anfangs allein, dann in doppelter Fällung gemeinsam mit den Purinbasen nach Krüger-Schmidt bestimmt, wobei die auf Harnsäure und Basen untersuchte Portion nach den Angaben Schittenhelm's[1]) mit Schwefelsäure versetzt und am Rückflusskühler gekocht wurde. Zugleich wurde das Allantoin nach der combinirten Methode von Wiechowski und Abderhalden-Einbeck[2]) bestimmt. Letzteres ist bekanntlich das Stoffwechselendproduct beim Kaninchen (wie auch beim Hunde). Es vertritt schon beim purinfrei gehaltenen Thiere im endogenen Stoffwechsel meist den grössten Antheil der Harnsäure, wenngleich das Verhältniss $\frac{\text{Harnsäure}}{\text{Allantoin}}$ hier öfter = 1 sein kann. Jede Belastung des Purinstoffwechsels jedoch wird mit einem starken Anstieg des Allantoins beantwortet, während die Harnsäure fast ganz zurücktritt (Wiechowski, Schittenhelm und Seisser). Das Allantoin erfüllt somit beim Kaninchen die gleiche Rolle wie die gesammte Harnsäure beim Menschen.

In gleicher Richtung weisen unsere Versuche, zu deren Beschreibung wir jetzt übergehen.

Versuch I. Kaninchen 2550 g.

	N g	$\bar{U}$ g	Allantoin g
8/9. 6.	0,666	0,004	0,052
10. 6.	0,512	—	0,034
11. 6.	0,571	—	0,020
		Zuckerstich	
12. 6.	0,818	0,011	0,122

Am 12. 6. Vormittags gegen 10 Uhr Operation. 11 Uhr 30 Min. Zuckerprobe stark positiv. Mittags 1 Uhr 30 Min. wurde dem Thiere mit der Schlundsonde ca. 200 ccm Wasser zugeführt. Das Thier hat nach der Operation Krämpfe, die bis Mittag anhalten, dann abklingen, um am Nachmittag des nächsten Tages neu zu beginnen. 12. 6. Abends Thier getödtet. Die Leber wurde von Herrn Jarisch, dem ich dafür an dieser Stelle nochmals danke, auf ihren Glykogengehalt untersucht und erwies sich als völlig glykogenfrei.

Dieser Versuch, der in seiner Anlage zu kurz ist und durch die Krämpfe complicirt wird, soll nur angeführt werden wegen des deutlich emporschnellenden Allantoinwerthes. Dies wird besonders anschaulich

1) Abderhalden, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden. Bd. 3. H. 2. S. 887.

2) Ebenda. S. 897 u. 902.

dadurch, dass in den vorhergehenden Tagen bei der purinfreien Kost der Werth abgesunken war. Auf die Rolle der Wasserzufuhr werden wir bei Besprechung des nächsten Versuches kurz eingehen.

Versuch II. Kaninchen 1900 g.

	N g	$\overline{U}$ g	Allantoin g
17. 6.	0,543	0,024	0,023
18. 6.	0,294	—	0,019
19. 6.	0,336	0,020	0,030
		Zuckerstich	
20. 6.	0,729	0,028	0,158
21. 6.	0,650	0,022	0,081

19. 6. Mittags 12 Uhr 15 Min. Operation. Das Thier ist darnach ruhig, hat keine Krämpfe. (Nur war in Folge einer unvorhergesehenen Bewegung bei Spaltung der Membran eine Nebenverletzung des Kleinhirns gesetzt worden, in Folge derer das Thier Störungen des Gleichgewichts und Neigung nach einer Seite zu fallen hat.) 2 Uhr Zuckerprobe positiv.

20. 6. Früh. 200 ccm Wasser mit der Schlundsonde.

21. 6. Abends wird das Thier getödtet. Keine degenerativen Veränderungen innerer Organe. Wunde in gutem Zustande. Die Temperatur des Thieres war nach der Operation eher niedriger als normal (unter 38°).

Auch in diesem Versuch steigt unmittelbar nach der Operation der Allantoinwerth an, gleichzeitig mit dem Stickstoffwerth. Der Allantoinwerth hält sich auch noch hoch am 2. Tage post operationem. Die Harnsäureausscheidung selbst ist kaum geändert.

Beachtenswerth erscheint noch die Durchspülung, die in Folge der Wasserzufuhr hier wie im vorigen Versuche stattfand. Denn sie bewirkt möglicher Weise eine schnellere Ausschwemmung des mobilisirten, im Blute kreisenden Allantoins. Darauf deutet das Sinken des Allantoinwerthes am 2. Tage in diesem Versuche. In den beiden folgenden Versuchen, wo den Thieren kein Wasser mehr gegeben wurde, steigt dieser dagegen am 2. Tage post operationem noch an.

Versuch III. Kaninchen 1750 g.

		N g	$\overline{U}$ + Basen g	Allantoin g
Durchschnitt von 2 Tagen	20./21. 6.	0,313	0,014	0,023
	22./23. 6.	0,192	0,020	0,017
	24. 6.	0,414	0,019	0,026
			Zuckerstich	
	25. 6.	0,609	0,017	0,048
	26. 6.	0,928	0,026	0,077
	27. 6.	—	—	—
Durchschn. v. 3 Tag.	28./30. 6.	0,840	0,012	0,032
Durchschnitt von 2 Tagen	1./2. 7.	0,974	0,017	0,009
	3./4. 7.	0,827	0,024	0,013



24. 6. Nachmittags 5 Uhr 30 Min. Operation. Der bis dahin von Vormittag, wo sonst abgenommen war, gelassene Urin wird weggegossen. 7 Uhr 30 Min. Zuckerprobe positiv. Das Thier ist von Anfang an ruhig, hat keine Krämpfe. In den beiden folgenden Tagen frisst es nicht, ist aber sonst gut reactionsfähig. Es hat kein Fieber.

26. 6. Abends. 10 g Glykose in 100 ccm Wasser.

27. 6. Thier munter, frisst die gereichten Rüben. (Der Urin an diesem Tage ging leider verloren.) Abends. 20 g Glykose in 100 ccm Wasser. Das Thier hat seit der Operation stark abgenommen. Da es spontan frisst, wird von einer Zufuhr von Traubenzucker vorerst abgesehen. Erst am 2. 7. Abends werden wegen der dauernden Gewichtsabnahme 30 g Glykose in 100 ccm Wasser zugeführt. (Darnach sinkt die N-Ausscheidung in den beiden folgenden Tagen ein wenig.) Bis zum 4. 7. Abends hat das Thier jedoch trotzdem 650 g, d. i. mehr als $^1/_3$ des Anfangsgewichtes verloren. Es werden ihm am 4. 7. Abends noch 50 g Glykose in Wasser eingegeben. Am 5. 7. Morgens ist es aber todt im Käfig. Die starke Magenblase ebenso wie die mit wässriger Flüssigkeit gefüllten Därme lassen erkennen, dass die Zuckerlösung nicht mehr resorbirt worden war. Keine degenerativen Veränderungen innerer Organe. Die Wundstelle zeigt oberflächlich einen geringen weisslichen Belag, ist aber in der Tiefe glatt verheilt.

Bei dem Thier, das in den ersten Tagen kein Wasser bekam, steigt der Allantoinwerth unmittelbar nach der Piqûre für 2 Tage an! Dann sinkt er wieder und wird sogar unternormal niedrig. Die N-Ausscheidung, die gleichfalls von Anfang an nach der Operation steigt, bleibt dagegen auch die letzten Tage auffallend hoch. Wir möchten die Bedeutung dieses N-Anstieges in den letzten Tagen nicht mit dem in den ersten Tagen gleich setzen, da das Thier in den letzten Tagen offenbar krank war und von seinem Körpereiweiss einschmolz.

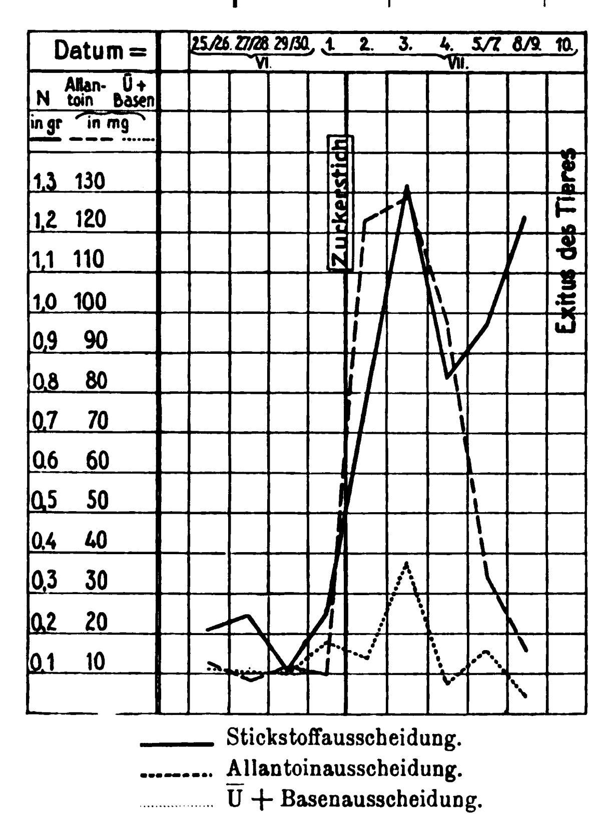
Wir können darum nur den Anstieg in den ersten Tagen nach dem Zuckerstich mit Sicherheit auf diesen beziehen. Um so mehr Beachtung ist jedoch auf alle Fälle der starken Divergenz der Allantoin- und der N-Curve in den letzten Tagen zu schenken: bei sehr hohen N-Werthen sinkt der Allantoinwerth unter die normale Grrenze. Das beweist in hohem Maasse die Selbständigkeit des Purinstoffwechsels einerseits, des übrigen N-Wechsels auf der anderen Seite. Es macht ganz den Eindruck, als ob, ähnlich wie das Glykogen zu Zucker abgebaut und dieser ausgeschüttet wird, nach dem Stiche ein Abbau von Purinkörpern zu Allantoin statthat, das dann durch die Nieren ausgeschieden wird. Zeitliche Unterschiede in dem Sinne, dass die Zuckerausscheidung bereits nach einigen Stunden in einem Male gleichsam sich erschöpft, die Allantoinausscheidung jedoch sich über 2 Tage und darüber hinaus erstreckt, können und müssen in den dem Wesen nach toto coelo verschiedenen Stoffwechseln begründet sein, die auf den gemeinsamen Reiz jeder auf seine Weise, nach seinem Mechanismus reagiren. Die Werthe für Harnsäure und Basen zeigen im Ganzen geringe Schwankungen, sind am 1. Tage post operationem sogar etwas niedriger als vorher, am 2. Tage allerdings etwas erhöht.

Deutlicher noch als der vorhergehende zeigt der besonders gut gelungene 4. Versuch diese Verhältnisse.



Versuch IV. Thier 1650 g.

	N g	Allantoin g	$\bar{U}$ + Basen g
Durchschnitt von 2 Tagen 25./26. 6.	0,211	0,0112	0,0124
27./28. 6.	0,245	0,0105	0,0087
29./30. 6.	0,110	0,0101	0,0122
1. 7.	0,245	0,0158	0,0099
		Zuckerstich	
2. 7.	0,756	0,0136	0,1231 !
3. 7.	1,318	0,0378 !	0,1289 !
4. 7.	0,840	0,0073	0,0967
Durchschnitt von 3 Tagen 5./7. 7.	0,966	0,0159	0,0348
Durchschnitt von 2 Tagen 8./9. 7.	1,240	0,0047	0,0158



——— Stickstoffausscheidung.
-------- Allantoinausscheidung.
.... $\bar{U}$ + Basenausscheidung.

1. 7. Mittags 12 Uhr Operation. Es werden diesmal überhaupt kaum mehr Muskeln durchschnitten. Das Thier ist bald nach der Operation in gutem Zustande, nur leicht taumelig. Gegen Abend frisst es bereits wieder. 2 Uhr 15 Min. Zuckerprobe stark positiv. Dabei deutliche Polyurie. In den folgenden Tagen ist das Thier zunächst munter, frisst und nimmt nur wenig ab. Erst am 5. 7., dem 4. Tage post operationem ist das Gewicht erheblicher gesunken, um 200 g. Von da bis zum 9. 7. nimmt es jedoch weiter stark ab; im Ganzen 550 g. Am 9. 7. Abends frisst es nicht mehr und macht einen kranken, reducirten Eindruck. Am 10. 7. Morgens liegt es todt im Käfig. Es war verabsäumt worden, den Verband zu wechseln, so dass sich unter diesem eine starke Fadeneiterung gebildet hatte, die nicht nach aussen hatte durch-

brechen können. Die Muskeln in der Tiefe sind jedoch gut verheilt. Keine Infection der Meningen. Innere Organe ohne Befund. Ueberall jedoch stärkster Fettschwund.

Als Effect der Piqûre im Versuche IV ist das Ansteigen der Allantoinwerthe auf evident hohe Werthe (Steigerung um das 10—11fache des Werthes der Vorperiode!) anzusehen. Diese Steigerung hält auch hier mehrere Tage an. Die Harnsäure- und Basenausscheidung selbst ist nur am 2. Tage, ähnlich wie oben, erhöht, sonst nicht geändert. Dagegen steigt wieder nach der Operation der Gesammtstickstoffwerth des Harns, bleibt indessen hoch zu einer Zeit, wo die Allantoinwerthe absinken. Wir müssen dies zum Theil sicher wieder auf den erhöhten Eiweisszerfall zurückführen, der sich äusserlich in dem Körperzustande des Thieres deutlich manifestirte.

Aus den 4 Versuchen ergiebt sich eindeutig: Der Claude Bernard-sche Zuckerstich bewirkt neben dem Auftreten der Glykosurie eine Steigerung der Allantoinausscheidung, die einige Tage anhält. Und wenn wir die Allantoinausscheidung im Hinblick auf die Verhältnisse beim Menschen als Harnsäureausscheidung ansehen, müssen wir sagen, dass in der That durch die Piqûre eine vorübergehende Harnsäureausschwemmung erzielt wird. Ob die vermehrte N-Ausfuhr zum Theil wenigstens eine Steigerung des Harnstoff-, mithin des Eiweissstoffwechsels darstellt, darüber vermögen unsere Versuche nicht mit Sicherheit Aufschluss zu geben; wir möchten allerdings den N-Anstieg in dieser Richtung deuten.

Für uns bleibt noch die Frage, ob die vermehrte Allantoinausscheidung — denn um sie handelt es sich vor allem — an sich nicht etwa die Folge der Operation im Allgemeinen ist. Zu diesem Zwecke unternahmen wir zwei Controlversuche an Kaninchen, denen die Eckhardt-sche Operation ohne Zuckerstich ausgeführt wurde.

Controlversuch I. Thier 1700 g.

	N g	$\bar{U}$ + Basen g	Allantoin g
8. 7.	0,490	0,0122	0,0353
9. 7.	0,392	0,0382	0,0262
	Eckhardt'sche Operation		
10. 7.	0,490	0,0112	0,0248
11. 7.	0,679	0,0084	0,0384
12./14. 7.	0,406	0,0280	0,0112

10. 7. 11 Uhr 45 Min. Eckhardt'sche Operation. 4 Uhr 45 Min. Zuckerprobe negativ. Das Thier ist munter, frisst am gleichen Abend.

Das Thier war aus äusseren Gründen nur kurze Zeit eingestellt. Vielleicht erklären sich daraus die etwas ungewöhnlichen spontanen Schwankungen in den beiden Tagen vor der Operation, wobei vor Allem die Verschiebung des Verhältnisses $\frac{\bar{U} + \text{Basen}}{\text{Allantoin}}$ auffallend ist. Die Operation selbst hat auf den Stoffwechsel keinen merklichen Einfluss.



Controlversuch II. Thier 1600 g.

	N g	$\overline{U}$ + Basen g	Allantoin g
13./14. 7.	0,252	0,0075	0,0080
15. 7.	0,257	0,0120	0,0174
	Eckhardt'sche Operation		
16. 7.	0,213	0,0084 ·	0,0060
17. 7.	0,181	0,0060	0,0074

16. 7. Mittags 12 Uhr. Operation nach Eckhardt. Nachmittags 4 Uhr. Zuckerprobe negativ. Das Thier ist munter.

Hier sind die Werthe sowohl von Allantoin als von Harnsäure und Basen nach der Operation deutlich an der unteren Grenze der niedrigsten Werthe vorher.

Es zeigt sich also bei beiden Thieren weder ein deutlicher Einfluss auf die Allantoin- bezw. Harnsäureausscheidung, noch auf die Gesammtstickstoffausscheidung, so dass wir einwandsfrei sagen können:

Der Claude Bernard'sche Zuckerstich bewirkt eine vorübergehend eminent hohe Allantoinausscheidung (weshalb man ihn im Hinblick auf das oben Gesagte auch „Harnsäurestich" nennen kann) und eine Aenderung in der Gesammt-N-Ausscheidung. Das beweist, dass das Centrum des Zuckerstiches gleichzeitig auch ein Centrum für den Purinstoffwechsel in der Leber darstellt und darüber hinaus Einfluss auf den Gesammt-N-Stoffwechsel hat, der sich wahrscheinlich in erster Linie auf die Harnstoffbildung in der Leber erstreckt. Doch können wir das Letztere aus unseren Versuchen, die ja ein anderes Ziel verfolgten, nicht sicher erhärten.



XVI.

Die Weiterentwicklung der physiologischen Digitalisprüfung.

Von

Dr. **Focke** (Düsseldorf).

(Hierzu Tafel XII.)

Einleitung.

Seit meinem letzten Bericht über den Stand der physiologischen Digitalisprüfung[1]) ist unsere Kenntniss von den Inhaltsstoffen der Digitalis merklich gewachsen. Für die Chemie hatte bis dahin das Digitoxin trotz seiner Wasserunlöslichkeit als der alleinige oder nahezu alleinige Träger der specifischen Wirkung der Blätter gegolten. Aber in Anbetracht der Wasserunlöslichkeit des Digitoxins war die hohe Wirksamkeit des wässerigen Blätterinfuses schwer zu erklären. Hieraus und aus der Beobachtung des Thierversuchs erwuchs mit zunehmender Bestimmtheit die wiederholt von mir dargelegte Annahme, dass erstens neben dem Digitoxin ein wirksamer wasserlöslicher Körper reichlich vorhanden sein müsse (als Digitaleïn nach Schmiedeberg's Nomenclatur), und dass zweitens wahrscheinlich von specifisch unwirksamen Stoffen die Löslichkeit der Glykoside gesteigert würde. Für die Richtigkeit des zweiten Postulats finden sich Beweise auf den folgenden Seiten. Das erste Postulat ist durch F. Kraft in Brugg jetzt erfüllt worden[2]). Er hat nachgewiesen, dass das frühere Digitoxin noch ein unreines Product war; nur $^1/_5$ davon ist wirklich wasserunlösliches Reindigitoxin, während $^4/_5$ von einem wasserlöslichen Körper gebildet werden, dem sein Entdecker den Namen Gitalin gegeben hat.

Aber mit diesem Fortschritt auf chemischem Gebiet ist zunächst für die praktische Werthmessung der Digitalis wenig gewonnen. Die Bestimmung des Gitalingehaltes der Blätter ist mühsam und bedarf einer erheblichen Menge der zu untersuchenden Probe. Selbst wenn aber diese Schwierigkeiten gehoben wären, so würde die Gitalinbestimmung allein auch nicht genügen, weil die Wirkung der Blätter eben auf dem Gitalin nicht allein beruht. Ausserdem giebt es für die Digitalischemie noch so viele Räthsel zu lösen, dass hierzu die Mithülfe der physiologischen Prüfung noch lange ebenso unentbehrlich sein wird wie bisher. Die chemische und die physiologische Untersuchung müssen einander ergänzen. Das haben schon manche Chemiker erkannt und, wie Worth Hale bemerkt, zur physiologischen Prüfung gegriffen, um daraus eine Controle und wohl auch neue Anregungen zu schöpfen.

1) Archiv der Pharmacie. 1910. Bd. 248. S. 345—376.

2) Archiv der Pharmacie. 1912. Bd. 250. S. 118—141.



Im Folgenden sollen zunächst die während der letzten Jahre erschienenen Arbeiten kritisch besprochen werden (I). Dann lege ich die eigenen Untersuchungen des letzten Jahres vor (II), um schliesslich aus beiden Theilen einige Folgerungen zu ziehen (III).

I. Veröffentlichungen aus den letzten Jahren[1]).

a) Joanin.

Mit einem französischen Forscher habe ich den Bericht über die neueren, einen Fortschritt in der physiologischen Digitalisprüfung bringenden Veröffentlichungen zu beginnen. Wie ich schon an anderer Stelle erwähnte[2]), hat A. Joanin-Paris nach ausführlicher Erprobung der meisten physiologischen Methoden meine Methode etwas verändert und dann mit ihr sehr brauchbare Resultate erlangt[3]). Er hat auf diesem Wege 96 Blätterproben aus den Vogesen geprüft und dabei gefunden, dass unter ihnen 30,20 pCt. einen Valor unter 2,0 hatten; 26,05 pCt. zeigten den Valor zwischen 2,0 und 4,0; und 43,75 pCt. hatten mehr als 4,0. Daraus geht hervor, dass auch in Frankreich Blätter von dem Werth unserer deutschen Folia Digitalis titrata in einer Menge wachsen, die ausreichen würde, um den dortigen Apothekenbedarf zu decken. Und wenn eine physiologische Prüfung mit der Forderung des Werthes von 4,0 in die beiderseitigen Pharmakopöen aufgenommen würde, so wäre damit ein grosser Schritt zur Erreichung der internationalen Gleichwerthigkeit des officinellen Digitalisblätterpulvers gethan.

b) Pratt.

Mit sehr interessanten Arbeiten haben uns zwei amerikanische Forscher erfreut. Die erste von Joseph H. Pratt stammt aus den Laboratorien der Harwarduniversität in Boston[4]). Die schlechten klinischen Erfahrungen, die Pratt mit Digitalisblättern des Handels gemacht hatte, brachten ihn zu der Ansicht, dass für den Herzkranken eine unwirksame Digitalis dasselbe sei, was für den Ertrinkenden ein nicht schwimmender Rettungsring ist. Die von ihm benutzten Digitalisblätter stammten meistens aus England. Nachdem er dann deutsche Blätter, für deren höhere Wirkung am Krankenbett er zwei lehrreiche Beispiele erzählt, als die besten gefunden hatte, wandte er sich an das Thierexperiment. Von den Untersuchungsmethoden sagte ihm am meisten die von Gottlieb und Fraenkel in den letzten Jahren benutzte zu, also die 30 Minuten-Methode. Bei ihr wird bekanntlich diejenige Digitalismenge bestimmt, die nöthig ist, um das Herz von etwa 30 g

1) Anmerkung bei der Correctur: Die Arbeit von Heinz in Merck's Jahresbericht, Darmstadt 1913, über Werthbestimmung von Digitalispräparaten, erschien während des Druckes und konnte leider nicht mehr berücksichtigt werden.

2) Neuere Arbeiten aus dem französischen Sprachgebiet zur physiologischen Digitalisprüfung. Therapie d. Gegenw. August 1912.

3) Les poudres de digitale du commerce et leur conservation. Bulletin des sciences pharm. Dec. 1910. T. 17.

4) On the importance of determining the potency of digitalis preparations Boston med. and surg. journ. 18. August 1910. p. 279—283.



wiegenden Temporarien in ungefähr 30 Minuten zum systolischen Stillstand zu bringen. Pratt führte die Versuche zusammen mit Professor Cannon im Dezember 1909 und Januar 1910 aus. Die Frösche wurden einige Stunden vor dem Versuch dem kühl gehaltenen Kasten entnommen und bis zum Versuch bei 20° C. gehalten. Die frisch bereiteten 10 proc. Infuse wurden in den ventralen Lymphsack injicirt. Dann wurden die Thiere unter Glasglocken auf gut angefeuchtetes Fliesspapier gesetzt. Nach 30 Minuten folgte die Halsmarkdurchtrennung, Befestigung auf dem Brett und Freilegung des Herzens. Im Fall des systolischen Stillstandes wurden bei anderen Thieren kleinere Dosen, im Fall des ausbleibenden Stillstandes bei anderen Thieren grössere Dosen angewendet.

Pratt benutzte die in Amerika dazu geeignetste Froschart, die Rana pipiens (Ochsenfrosch). Es wurde eine Reihe von Digitalisblätterproben untersucht, die meistens aus angesehenen Apotheken Bostons entnommen waren und fast alle aus England stammten. Als Controle diente ein Glas mit 50 g deutscher titrirter Blätter von Caesar und Loretz. Pratt giebt von denjenigen Mustern, die er als die besten fand, eine Zusammenstellung, die ich hier mittheile (Tabelle 1):

Tabelle 1.

Der systolische Stillstand in 30 Min. wurde pro Gramm Froschgewicht bewirkt bei

C. u. L.: Powdered digitalis leaf (V = 5,0) von	1,4 mg,
Merck: Powdered digitalis leaf von	2,0 „
Parke, Davis u. Co.: Powdered digitalis leaf von	3,5 „
Allen: Digitalis leaf, Hospital Y von	4,0 „
Squibb: Digitalis leaf, Apothecary D von	4,0 „

Eine grössere Zahl anderer Proben bedurfte bis zur gleichen Wirkung 5,0 mg oder noch mehr. Bemerkenswerth ist es, dass die besten Blätter, die Fol. Dig. titr. von C. u. L. noch den Vermerk trugen „V = 5,0“. Da diese Blätter seit 1908 den Vermerk „V = 4,0“ führen, musste jenes zur Controle benutzte Glas aus 1907 oder einem früheren Jahr stammen und also mindestens 2 Jahre alt sein.

Die Hauptbedeutung von Pratt's Arbeit liegt darin, dass er die amerikanischen Aerzte kräftig auf die grossen Unterschiede in der Stärke der officinellen Folia Digitalis, auf die Minderwerthigkeit der meisten dort bisher aus England bezogenen Blätter und auf die Nothwendigkeit physiologischer Prüfungen hingewiesen hat.

c) Hale.

Im Jahre 1909 war aus dem Laboratorium des Public Health and Marine-Hospital Service in Washington eine sehr gründliche Arbeit über die vorliegenden Frage von C. W. Edmunds und Worth Hale erschienen[1]). Der zuletzt Genannte hat im Jahre 1911 eben darüber eine Arbeit folgen lassen[2]), deren reicher Inhalt eine nähere Besprechung verdient.

Hale äussert sich zunächst über die verschiedenen Ursachen, die zur ungleichmässigen Stärke der Digitalisblätter führen, und er meint

1) Vergl. meinen Bericht im Arch. d. Pharm. 1910. Bd. 248. S. 365—368.

2) W. Hale, Digitalis standardization and the variability of crude and of medical preparations. Hygienic Laboratory Bulletin No. 74. Washington 1911.



noch, dass die englischen Blätter die besten seien. Dass dieses nicht gerade richtig ist, zeigt die gleichzeitig erschienene und soeben besprochene Veröffentlichung. Daneben wiederholt Hale eine schon früher von ihm ausgesprochene Bemerkung, dass böhmische Blätter besonders toxisch sein sollten. Wegen dieser auffälligen Angabe, deren Ursprung mir unbekannt ist, hatte ich schon in den Jahren 1910 und 1911 die Herren Caesar und Loretz gebeten, mir einmal gute böhmische Blätter zu verschaffen. Die Firma wandte sich an Apotheken in verschiedenen Orten Böhmens, erhielt aber überall die Antwort: Digitalis purpurea wächst in Böhmen nur so wenig, dass sie fast nirgends geerntet wird; die meisten dortigen Apotheker beziehen ihre Digitalis aus Deutschland; daneben komme Digitalis ambigua, aber auch nur in geringem Umfang vor. Darauf wandte ich mich noch an Herrn Prof. Dr. Pohl, der bis vor Kurzem dem pharmakologischen Institut in Prag (Böhmen) vorstand, und an die Arzneidrogen-Grosshandlung W. Ott in Prag. Ihre dankenswerthen Auskünfte lauteten ganz ebenso, wobei hinzugefügt wurde, dass von beiden Digitalisarten dort keine besondere Stärke bekannt sei. Hiernach glaube ich, dass die hohe arzneiliche Güte der böhmischen Digitalis mit zu den Legenden gehört, die man aus der wissenschaftlichen Erörterung ausscheiden darf. Vielleicht hat den Anstoss dazu vor 50 Jahren eine Bemerkung von Schroff gegeben, dass er die angebaute Digitalis des Prager Krankenhausgartens als sehr wirksam gefunden habe. Man muss dabei immer bedenken, wie schlecht gewöhnlich die officinelle Digitalis war, um zu verstehen, dass ihr gegenüber eine gut conservirte Digitalis, gleichviel welchen Ursprunges, jedesmal schon etwas Besseres bedeutete.

Hale hält die im Jahre 1902 von Famulener und Lyons ausgearbeitete und im Staatslaboratorium zu Washington seit einigen Jahren benutzte Methode für die beste. Zur Injection wird die Spitze der Nadel dem Frosch (R. pipiens) durch das Maul in den vorderen Lymphsack eingeführt; nach einer Stunde wird das Thier vom Halsmark aus getödtet und der Thorax geöffnet. Das Weitere ist ebenso, wie oben bei Pratt beschrieben. Der einzige Unterschied besteht in der doppelt so langen Zeitdauer bis zur Feststellung des Herzzustandes. (Aber dieser Unterschied ist, wie ja auch das Heidelberger pharmakologische Institut gefunden hat, unwesentlich; denn ein Ventrikel, der eine halbe Stunde nach der Injection nicht still steht, pflegt in Folge dieser Injection nur selten noch zum typischen Tetanus zu kommen; desshalb bringt das längere Warten keinen Nutzen.) Ein Fortschritt ist es, dass Hale jetzt auch auf die von mir immer betonte Temperatur regelmässig Rücksicht nimmt. Er empfiehlt, die Frösche bei einer Temperatur von 10—15° C. aufzubewahren, wodurch am Besten auch gewissen Krankheiten vorgebeugt werde. Hier möchte ich jedoch daran erinnern, dass die Jahreszeit, in der die Thiere gefangen wurden, nicht gleichgültig ist. Die am Ende des Septembers oder Anfangs October eingelieferten können gut bis zum Februar oder März, also 5 Monate lang gesund bleiben; wenn ich mir aber ausnahmsweise im Frühjahr nach der Laichzeit eine Anzahl besorgt hatte, so starb gewöhnlich davon bald ein grosser Theil, trotz ebenso guter Pflege.



Die Temperatur bei den Untersuchungen setzt Hale auf nahe an 22° C.! Er benutzt dazu einen grossen Kasten von galvanisirtem Eisen mit temperirtem Wasser; darin stehen kleinere Kästen aus galvanisirtem Eisen, in denen die Frösche sich während der Untersuchung befinden. Ebenso wie ich, benutzte er vorzugsweise die Thiere von mittlerer Grösse, etwa von 20—35 g, ohne leichtere und schwerere ganz auszuschliessen. Auch er passt die einzuspritzende Dosis dem Thiergewicht an; und zwar giebt er gewöhnlich nicht mehr Flüssigkeit als 0,015 ccm auf ein Gramm des Thieres, also $^1/_{66}$ des Thiergewichts. Diese Begrenzung ist unnöthig eng, wie ich unten zeigen werde. Solche Thiere, bei denen die Resorption unvollkommen ist, d. h. deren Lymphsack bei der Untersuchung des Herzens noch mehr als eine Spur der Injectionsflüssigkeit enthält, werden als ungeeignet von der Berechnung ausgeschaltet.

Hale theilt eine Reihe von Untersuchungen mit, die er zur Prüfung der Grundlagen seiner Werthmessungen angestellt hat. Er liess eine bestimmte Lösung von Digitoxin (Merck) anfertigen und untersuchte damit neun Thiere. Dann liess er durch einen Chemiker dreierlei Verdünnungen der ersten Lösung herstellen und prüfte diese ihm unbekannten Verdünnungen. Die Fehler zwischen den gefundenen und den rechnungsmässig geforderten Zahlen waren gering. Ebenso geschah es mit französischem Digitalin, Digitalinum germanicum, Digitaleïn, Strophanthin und Convallamarin. Bei allen 18 Proben zusammen betrug die Abweichung 10,6—0 pCt., durchschnittlich 3,9 pCt. — Dann betont Hale die Feststellung von Cushny, dass bei den niederen Thieren die Vaguswirkung der Digitalis zurücktritt und im toxischen Versuch fast nur die reine Herzmuskelwirkung gemessen wird. Da man nun am Kranken auch gerade vor Allem das erste Stadium der Digitaliswirkung, d. h. eben die Herzmuskelwirkung gebraucht, so ist schon aus theoretischen Gründen anzunehmen, dass die am Frosch gefundenen Werthe den therapeutischen ebenso parallel gehen werden, wie es bei den schwierigeren und kostspieligeren an Säugethieren ausgeführten Prüfungen der Fall sein würde. Es liegt also gar kein Grund vor, die so sehr handliche Prüfung am Frosch gering zu achten. „Die Froschmethode leistet alles, was irgend eine Prüfungsmethode leisten kann; d. h. sie liefert eine ausreichend bestimmte Angabe über die Inhaltsmenge und Wirkungsstärke aller derjenigen Substanzen, die auf den Herzmuskel wirken“ (S. 26).

Nunmehr berichtet Hale über einige an Digitalisblättern ausgeführte Untersuchungen. Ihm lag daran, sich einmal selbst über das Stärkeverhältniss zwischen einjährigen und zweijährigen Pflanzen zu unterrichten, Er prüfte Anfangs 1910 drei einjährige Proben, die in Gärten gewachsen waren (eine aus 1908, 2 aus 1907) und daneben zum Vergleich eine aus guten („selected“) zweijährigen Blättern englischen Ursprungs. Das Ergebniss war, dass die drei ersteren etwas stärker wirkten als die Controlprobe. Da nun von der 10 proc. Tinctur der Letzteren 0,007 ccm auf 1 g Froschgewicht zur Stillstellung des Herzens nöthig war, während bei der Tinctur aus deutschen titrirten Blättern (V = 4,0) von Weis und von mir (vergl. unten) eine Mindestdosis von nur 0,003—0,004 ccm gefunden wurde, so ist jene englische Control-



tinctur ziemlich schwach gewesen; und es war keine besondere Stärke der cultivirten Blätter nöthig, um sie zu übertreffen. Somit scheint mir die allgemeine Regel, dass im Garten gezogene Blätter schwächer sind als im Freien gewachsene, nicht erschüttert zu sein. Weil ich selbst aber aus Gärten bisher nur zweijährige Blätter untersucht hatte, habe ich im letzten Herbst auch eine Probe einjähriger Gartenblätter geprüft und dabei obige Regel wiederum bestätigt gefunden (vergl. unten IIf.).

Hale hat dann noch 4 ältere Blattproben, die 1—2—3—8 Jahre aufbewahrt waren, geprüft und noch recht gut gefunden. Wahrscheinlich hatten diese ganz im Anfang eine scharfe Trocknung durchgemacht; dadurch werden die Enzyme vernichtet, sodass sie später auch bei Aufnahme neuer Feuchtigkeit nicht wieder activ werden können[1]).

Ferner werden von Hale meine früheren Versuche betreffend den Einfluss der Hitze bestätigt. Er setzte Digitalisblätter von ein und derselben Sorte je 2 Stunden lang Temperaturen von 80—100° C. aus. Bei 120° wurde die Wirksamkeit noch nicht deutlich geschädigt. Es handelte sich aber nur um trockene Hitze. [Feuchte Hitze, Wasserdampf von 110°, schädigt bei 10 Minuten Dauer die Wirkungsstärke schon erheblich[2]). Dasselbe tritt nach $^1/_4$ stündigem Kochen ein, während der einfache Aufguss mit kochendem Wasser nicht schadet.] Jedenfalls ist der von Hale gezogene Schluss richtig, dass die kalte Maceration und auch das Trocknen der Blätter im Vacuum unnöthige Proceduren sind.

Anschliessend bestätigt er die herrschende Annahme, dass die Stiele der Blätter merklich geringer wirksam sind als die Blattspreiten.

Hale geht dann über zu einer Erörterung der Gründe, aus denen die Digitalispräparate im Laufe der Zeit an Wirkung verlieren können. Er bespricht dabei zunächst die Fluidextracte, auf die ich aber hier nicht eingehe, theils weil das von ihm dazu Mitgetheilte noch lückenhaft ist, theils weil für diese Digitalisform in Deutschland wenig Interesse besteht. Bemerkenswerth ist dagegen, dass auch Hale wieder bei Tincturen in einem Jahre ungefähr 9 pCt. Werthminderung gefunden hat, was dem von mir früher angegebenen Verlust von 10 pCt. gut entspricht[3]).

Hale hat auch eine Reihe von Tabletten geprüft, die dem Handel entnommen und theils zum internen Gebrauch, theils gelöst zu Einspritzungen bestimmt waren. Ein Eingehen darauf kann ich unterlassen, weil es sich nur um amerikanische Tabletten handelte. Seine Untersuchung einiger flüssiger Präparate, die mit einem starken Zusatz von Glycerin bereitet waren, reicht zu einem Urtheil wohl nicht aus, weil durch das Glycerin bei solchen Injectionen die Resorption zu sehr verlangsamt wird. Das Digalen hält er nach seinen Prüfungen für ungleichmässig. Nicht nur waren ein paar ältere Proben deutlich schwächer als die jüngeren, sondern auch zwei frische Fläschchen des gleichen Jahrganges waren von einander verschieden. Ausserdem ist es interessant, dass ihm nach Digalen sowohl an Fröschen wie an Katzen eine eigen-

1) Vergl. Therapie d. Gegenw. 1912. Mai. S. 203.
2) Vergl. Therapie d. Gegenw. 1912. Mai. S. 256 unten.
3) Vergl. Deutsche Aerzte-Ztg. 15. Juni 1904.



artige Erregung des centralen Nervensystems aufgefallen ist. Ich halte es für möglich, dass diese Wirkung wenigstens theilweise bei den relativ hohen Dosen vom Glycerin herkommt.

Im Allgemeinen finden auch bei ihm die patentirten Mittel wenig Gnade, entsprechend einem Satz seiner Einleitung (S. 8), der auch für Deutschland giltig ist und etwa so lautet: „Man sollte die Zahl der Digitalisspecialitäten vermindern, statt sie zu vermehren; für die Herzleidenden wäre es eine Wohlthat, wenn die Fabrikanten ein neues Präparat so lange vom Markt zurückhielten, bis es sich durch sorgfältige, länger fortgesetzte Versuche gegenüber den älteren Arzneiformen nicht nur als wesentlich besser, sondern auch als unveränderlich erwiesen habe!"

Dass auch eine so ernste Mahnung leider fruchtlos ist, hat schnell ein amerikanischer Arzt, H. J. Achard in Chicago, bewiesen[1]). Obgleich er jene Worte Hale's kennt, rühmt er ein neues Präparat aus Digitalin. Ich erwähne es nur wegen der originellen Art der Empfehlung. Zunächst erweckt Achard grosse Besorgnisse wegen der reizenden Wirkungen, die das „Digitonin" haben könnte; man brauche sich davor freilich nicht zu fürchten, weil ja in den Blättern das Digitonin nicht in Betracht käme. Aber, fährt er fort, ein amerikanisches Digitalisrecept könnte doch auch einmal in Deutschland angefertigt werden, und zwar vielleicht aus den digitoninhaltigen Samen? Aus diesem Grunde käme sein neues Präparat einem dringenden Bedürfniss entgegen! Es sieht aus wie ein Scherz, da unsere Apotheker ja gar keinen Digitalissamen führen.

d) Weis.

Einer eingehenden Besprechung bedürfen auch die beiden Arbeiten, die Edmund Weis in Wien geliefert hat[2]). Seine Versuche waren in der chemisch-pharmaceutischen Versuchsanstalt des österreichischen Ministeriums des Innern angestellt worden. Er polemisirt ziemlich scharf gegen meine Methode, obgleich er sie nur flüchtig kennen gelernt hat. Denn über seine „Einhaltung sämmtlicher von Focke angegebenen Cautelen" hat er sich selbst getäuscht. Er sagt z. B. irrthümlich, dass ich nur Injectionsmengen von $^{1}/_{40}$ des Froschgewichtes benutzt hätte. Ferner hat er (wohl auf die von ihm citirte Arbeit von Chevalier hin) in den Rückenlymphsack der Frösche injicirt, während ich immer ausdrücklich die besser geeigneten Oberschenkellymphsäcke angegeben habe. Sodann hat er die Methode bei 50 Esculenten versucht, die ich hierzu stets als unbrauchbar bezeichnet habe. Und als er dann einige Landfrösche untersuchte, versäumte er ersichtlichermaassen, sie mit dem nöthigen Zeitaufwand durch Temperatureinwirkungen genügend vorzubereiten, worauf ich unten noch zurückkomme. Nach diesen Fehlern konnte die

1) The americ. journ. of clinical medicine. March 1911. p. 253—257.

2) Ueber den physiologischen Wirkungswerth einiger Digitalispräparate. Beilage zu „Das österr. Sanitätswesen". 30. Mai 1912. No. 22 und Ueber physiologische Werthungsmethoden von Digitalispräparaten. Pharmaceut. Post. Mai 1912. No. 41 und 42.



Enttäuschung, dass er keine Reactionszeit unter 17 Minuten fand, nicht ausbleiben. Wie häufig diese niedrigen Zeiten vorkommen, sieht man an den im Anhang hier folgenden Tabellen. Auf Grund seiner Misserfolge tadelt er vor allem, dass ich die unterhalb von 7 und oberhalb von 14 Minuten reagirenden Thiere ausgeschaltet habe. Es werden aber doch bei jeder Methode ungeeignete Beobachtungen ausgeschaltet, auch bei der von Weis übernommenen Einstundenmethode, für welche Hale solche Ausschaltungen ausdrücklich fordert. Und die relative Anzahl der ausgeschalteten Thiere war bei meiner Methode nicht grösser als bei anderen.

Bezüglich der Dauer der Froschreaction meint er, dass alle fünf zu einem Versuch benutzten Frösche das eine Mal die persönliche Neigung zu einer schnellen, das andere Mal zu einer langsamen Reaction haben könnten; woraus dann beim ersten Mal ein merklich höherer Werth herauskäme als beim zweiten Male. So liegen die Dinge aber in Wirklichkeit nicht. Bei geeigneter Vorbehandlung und Paralleluntersuchung von Gruppen ähneln die Thiere einander in ihrer Reactionsfähigkeit viel mehr, als es dem flüchtigen Untersucher scheinen kann.

Dann tadelt Weis die Bezeichnung meines Infuses als 10 proc. Die Auffüllung eines (aus 2 g bereiteten) Filtrates von vielleicht 19 auf 20 ccm geschieht in der That am richtigsten so, dass man das Fehlende noch durch den Pressrückstand gehen lässt, statt einfach Wasser zu nehmen, wie ich es that. Es steht nichts im Wege, diese Verbesserung meiner Methode einzufügen. Wer das Blätterpulver noch nachhaltiger extrahiren will, z. B. nach Schmiedeberg, würde natürlich noch um ein Geringes höhere Werthe erhalten als ich. Eingehender habe ich mich darüber im Jahre 1911 geäussert[1]). Praktisch wichtig ist nur, dass das unbekannte Infus genau in der gleichen Weise hergestellt wird wie das parallel damit untersuchte Testinfus!

Weis wendet sich auch gegen die Bezeichnung „Digitalisblätter V (Valor) = 4“, weil es sich doch nur um den Werth des Infuses handele. Gerade ich selbst habe das immer betont, auch von Anfang an gefordert und erreicht, dass auf den Gläsern der Firma Caesar & Loretz steht „Physiologischer Wirkungswerth des 10 proc. Infuses V = 4,0“. Wer nun diese Bezeichnung wie oben abkürzt, der weiss eben, dass es nur eine Abkürzung ist. Darin hat aber Weis Recht, dass die bei vielen Digitalisspecialitäten gefundene Bemerkung „1 ccm entspräche so und so vielen Gramm Folia Digitalis“ meistens falsch ist, „weil man ja nicht weiss, in welcher Form die angegebene Menge Folia Digitalis der Specialität entspricht“. Diese Bezugnahme darf sich nur auf klinische Erfahrung gründen und es muss dabei erwähnt sein, ob die Gleichstellung mit einer gewissen Menge der Folia titrata für letztere als Pulver oder als Infus gelten soll.

Weis benutzte die Einstundenmethode, ähnlich wie Hale, nur mit zwei Unterschieden. Er bewirkt die Einspritzung an dem schon aufgebundenen Frosch; das ist ganz praktisch. Andererseits lässt er die

1) Archiv der Pharmazie. Bd. 249. S. 326—328.

Thiere vor der Injection nur „circa eine halbe Stunde im Arbeitsraum"; das ist viel zu kurz. Dabei sind die Thiere den dortigen Temperaturverhältnissen zu wenig angepasst. Die Folgen zeigen sich in den Protokollen.

Weis hat nach seiner Methode eine Reihe von Präparaten theils an Esculenten, theils an Temporarien geprüft und stellt die Mindestwerthe, die bei beiden Froscharten nöthig waren, um pro Gramm Froschgewicht den Herzstillstand zu erzielen, nebeneinander. Selbstverständlich müssen die beiden Thierarten in ihrer Reactionsstärke gegenüber den sogenannten reinen Stoffen, wie überhaupt gegen Präparate, die aus verschiedenen Drogen oder aus derselben Droge auf verschiedene Weise hergestellt sind, ungleiche Unterschiede zeigen. Darauf habe ich schon vor einigen Jahren hingewiesen[1]) mit den Worten, dass die toxische Aequivalenzreihe, die für die Temporarien gilt, wohl fast bei jeder anderen Thierspecies irgendwie anders sein werde; „unverändert gilt sie z. B. schon nicht für Wasserfrösche (Esculenten), nicht für Kaninchen und erst recht nicht für Menschen". Wenn man aber eine Reihe A, B, C, D gleichartig oder fast gleich hergestellter Präparate bei der einen Froschart prüft und die Werthe a_1, b_1, c_1, d_1 findet, so müssen die bei einer zweiten Froschart gefundenen Werthe a_2, b_2, c_2, d_2 ziemlich die gleichen Intervalle zeigen. Dieser Satz, der auch durchaus den Ansichten von Hale entspricht, ist so gewiss richtig, dass Untersuchungen, die etwas anderes ergeben, als zweifelhaft angesehen werden müssen. In der Liste von Weis befinden sich nun 4 Tincturen, die fast gleich, nämlich mit verdünntem (50 bis 70 proc.) Alkohol hergestellt waren; und die dabei herausgekommenen Befunde, die ich in Tabelle 2 zusammenstelle, zeigen sehr bedenkliche Schwankungen.

Tabelle 2.

Nach Weis war für 1 g Froschgewicht bis zum Herzstillstand als Minimaldosis in Cubikcentimetern nöthig			Verhältniss
Digitalistinctur (1,0 : 10,0)	bei Esculenten	b. Temporarien	
Tinct. e Fol. Dig. titr. von W. mit 50 proc. Alkohol bereitet	0,0105 (Juni)	0,0055 (Jan.)	2,0 : 1
Tinct. Dig. S. u. Z., nach D. A. B., also mit ca. 70 proc. Alkohol	0,0290	0,0060	5,0 : 1
Tinct. e Fol. Dig. titr., von W. mit 70 proc. Alkohol bereitet	0,0055 (Nov.)	0,0033 (Jan.)	1,6 : 1
Tinct. Dig. G. u. R. F., nach der österreichischen Pharm., also mit ca. 70 proc. Alkohol	0,0950	0,0090	10,5 : 1

Dass bei zweien dieser Tincturen die Temporarien nur 1,6—2 mal stärker reagiren sollten als die Esculenten, während sie bei den beiden andern ebenso bereiteten Tincturen 5—10 mal stärker als die Esculenten reagirten, das wird Niemandem einleuchten. Die Hypothese von Weis, dass dies an dem wechselnden Digitalingehalt der betreffenden Blätter liegen könne, steht auf schwachen Füssen, weil die Blätter ja vom Digitalin wohl höchstens Spuren, wahrscheinlicher garnichts enthalten.

1) Med. Klinik. 1909. No. 27.

Eine Erklärung für einen Theil dieser Differenzen kann man darin erblicken, dass von den vier Fällen zweimal die eine Thierart nicht gleichzeitig mit der anderen, sondern mehrere Monate später geprüft worden ist. Wenn auch Weis jedesmal notirt „Temperatur 22°", so bedeutet das eben zu verschiedenen Jahreszeiten etwas ganz Verschiedenes. Das eine Mal kann es richtig, das andere Mal zuviel, das dritte Mal zu wenig gewesen sein. Die Reactionsfähigkeit der Thiere ist neben der Untersuchung des fraglichen Präparates niemals an einem constanten Testpräparat sichergestellt worden! Hieraus muss man den Schluss ziehen, dass die meisten von Weis mitgetheilten Zahlenergebnisse einer festen Unterlage entbehren und mehr oder weniger in der Luft schweben. Deshalb halte ich es auch nicht für angebracht, auf seine Zahlen näher einzugehen.

Nur eins sei bemerkt: Es muss an der Unsicherheit seiner Befunde liegen, dass er zwischen den beiden Dialysaten von Bürger und von Golaz keinen Unterschied finden konnte. Und wenn er beide nur von der halben Stärke gefunden hat, die sie haben sollen, so kommt dies überdies zum Theil daher, dass er sein stärker bereitetes Infus zum Vergleich heranzieht, während ich das einfache und daher etwas schwächere Infus als Maass benutzt habe.

In einer Hinsicht wird man Weis mit Befriedigung zustimmen, nämlich in seinem Urtheil über die Handlungsweise derjenigen Apotheker, die da glauben, durch Verdünnen von Fluid- und ähnlichen Extracten bequemer Weise die ärztlich verordneten Tincturen oder Infuse ersetzen zu können. Dass die von einzelnen Krankenkassen aus vermeintlicher, aber falscher Sparsamkeit ausgegangene Empfehlung eines solchen Vorgehens bei der gewöhnlichen Minderwerthigkeit jener Ausgangsproducte eine Thorheit ist, hat er überzeugend dargelegt. Ein solches Vorgehen in der Apotheke ist geradezu betrügerisch; und eine Firma, die derartige Producte mit dem gedachten Zweck in den Handel bringt, verleitet zum Betrug.

Dementsprechend ist es auch mit Genugthuung zu begrüssen, dass Weis doch schliesslich zu dem Satz gelangt: „*Als wirksamste und zuverlässigste Form eines Digitalispräparates ist ein frisch bereitetes Infusum anzusehen!*" Statt dass er nun aber die nach meinen Arbeiten seit Jahren feststehende Regel anfügt, wie man das Infus für den Gebrauch haltbar macht, fährt er leider fort: „Wobei darauf Rücksicht zu nehmen ist, dass die Darreichung sich nicht über 12 Stunden nach der Herstellung verzögert." Eine solche Rücksichtnahme ist ja in der Praxis nicht möglich; sie ist aber auch überflüssig. Dass ein Digitalisinfus durch den Zusatz von 5—10 proc. Spiritus haltbar gemacht werden kann, habe ich wiederholt angegeben[1]); es ist auch von anderer Seite in exacter Weise bakteriologisch bestätigt worden[2]). Diese einfache Regel kann mit Leichtigkeit auf jedem Recept befolgt werden, und ich habe mit ihr seit Jahren niemals ein Verderben der

1) Zuletzt in der Ther. d. Gegenw. 1912. S. 204.

2) A. Hoger, Centralbl. f. Bakteriol. 1910. I. Abth. Bd. 56. S. 307.

Arznei erlebt. Es ist schwer verständlich, warum diese vielleicht zu einfache Sache noch immer übersehen und statt dessen das alte Märchen weiter erzählt wird, dass ein Infus nicht haltbar zu machen sei. Wann wird ein Lehrbuch diesen kleinen Umstand aufgreifen, der für unsere Herzkranken wichtig genug ist!

Auf einige sonst von Weis geäusserten Ansichten komme ich unten (in Theil II) zurück.

e) Kraft.

Die von mir schon einleitend erwähnte Arbeit von Kraft muss hier noch kurz besprochen werden. Denn obgleich sie das Gebiet der Chemie nicht verlässt, so greifen ihre Anregungen doch auf unser Gebiet über.

Bei frischen Blättern ergeben die chemische und physiologische Prüfung bekanntlich ungefähr parallele Werthe; solche Blätter aber, die anfangs unsorgfältig getrocknet waren, werden nach einer gewissen Zeit physiologisch minderwerthig, obwohl sie chemisch noch fast den ursprünglichen Gehalt an Rohdigitoxin aufweisen. Für diese eigenthümliche Thatsache ergiebt sich aus Kraft's Untersuchungen folgende Erklärung: Das Gitalin geht unter gewissen Einflüssen theils in ein Hydrat, noch mehr aber in ein Anhydrid über; in den Blättern sind als Ursache hierfür die Enzyme zu betrachten. Da nun das Hydrat und das Anhydrid in Wasser (besonders heissem) fast unlöslich sind, so können solche Blätter zwar chemisch noch einen hohen Glykosidgehalt besitzen, geben aber ihr grossen Theils wasserunlöslich gewordenes Gitalin an die galenischen Zubereitungen und auch an die Säfte des Verdauungscanals nicht mehr genügend ab; sie wirken daher physiologisch und klinisch schwächer.

Im Uebrigen ergeben sich aus der Arbeit Kraft's mehrere Probleme:

1. Ist in verschiedenen Blättersorten, wenn sie sofort nach dem Einsammeln gut conservirt wurden, das quantitative Verhältniss des Reindigitoxins zum Gitalin (etwa 1 : 5) nahezu constant oder schwankt es merklich?

2. Gegenüber der Thatsache, dass einerseits das reine Gitalin aus kochend heissem Wasser zu etwa 50 pCt. flockig ausfällt, dass andererseits aber die notorisch kräftige Wirkung des heiss bereiteten und filtrirten Infuses auf dem Gitalin beruhen muss, ist zu fragen: Wie viel des gesammten Blättergitalins nimmt ein Infus auf? Und da es wahrscheinlich nahezu das gesammte Gitalin aufnimmt, durch Mitwirkung welchen Körpers x wird und bleibt das Gitalin im Infus besser gelöst als im Wasser?

3. Da eine reine Gitalinlösung auch „sehr empfindlich gegen Spuren von Alkalien“ ist, wodurch kommt es, dass Infuse, deren Pflanzensäure durch einen Zusatz von Natron carbonicum neutralisirt wurden, hierdurch eher wirksamer und nicht weniger haltbar werden? Ist der dazu verhelfende Stoff der Blätter identisch mit dem unter 1 bezeichneten x?

4. Geht von dem wasserunlöslichen Reindigitoxin, während es im kalten Auszug der Blätter nicht gefunden werden konnte, vielleicht eine geringe Menge doch auch mit Hülfe der indifferenten Stoffe in das heisse Infus mit über?



Es wird Aufgabe der Chemie sein, diese Fragen zu lösen, wobei zum Theil physiologische Versuche mithelfen müssten.

f) Kobert.

Im letzten Jahre hat auch R. Kobert zwei Aufsätze veröffentlicht, die sich auf die vorliegenden Fragen beziehen. An beiden Stellen geht er von der Gruppe der Saponindrogen aus, die er ja seit Langem besonders eingehend erforscht hat, neuerdings auch unter Heranziehung hämolytischer Versuche und Messungen. Zu diesen Droguen, deren Wirkungen er übersichtlich beschreibt[1]), gehört die Digitalis, weil unter ihren Glykosiden sich auch Saponine befinden. Die Saponine der Samen sind das magenreizende unlösliche krystallinische eigentliche Digitonin (Kiliani) und das wirkungslose lösliche amorphe Digitonin (Schmiedeberg). In den Blättern findet sich nach Kraft in drei Modificationen ein Saponin, das er zur Unterscheidung Digitsaponin genannt hat; daneben noch ein zweites, das Gitin[2]). Nach Kobert unterscheiden sich die Digitalisblätterauszüge von allen anderen saponinhaltigen Flüssigkeiten dadurch, dass Erstere für die untersuchten Blutarten, auch für Menschenblut, nicht die geringste hämolytische Wirkung besitzen. Diese Thatsache hat für die physiologische Prüfung eine gewisse Bedeutung.

In seinem zweiten Aufsatze[3]) betont Kobert nämlich den Befund von Straub's Schüler Postojeff, dass die specifische Wirkung des in Ringer'scher Lösung fein suspendirten Digitoxins gesteigert wird durch Zusatz eines Saponins. Nach Kobert lässt sich dieser Satz wahrscheinlich dahin verallgemeinern, dass alle cardiotonischen Digitalisstoffe, besonders auch die in Wasser unlöslichen, bei Anwesenheit von Saponinen stärker wirken. Dem entspricht die Ansicht, die ich an anderer Stelle dargelegt habe[4]), dass es nicht rationell ist, diese neben den specifischen Glykosiden in den Blättern vorhandenen unterstützenden Stoffe zu entfernen, wie das beim Digipuratum geschieht. Diese Blätterbestandtheile, die man im Heidelberger pharmakologischen Institut als störende Ballaststoffe bezeichnet hat, müssen wir im Gegentheil als etwas sehr Nützliches betrachten.

---

1) Ueber die pharmakologische Bedeutung und die biologische Werthbestimmung der Sarsaparillen und ihnen verwandte Droguen. Berichte der Deutschen pharmakologischen Gesellschaft. 1912. Bd. 22. S. 205—242.

2) Nb. Kraft hatte Anfangs geglaubt, es gäbe einen mit dem krystallinischen Samendigitonin identischen Körper in den Blättern, was Kobert (l. c. S. 237) für unrichtig hält. Sein Einspruch war zutreffend, wie Kraft durch genauere Vergleichung mit dem Digitonin Kiliani erkannte (Schweizer Wochenschr. f. Chemie u. Pharmazie. 1911. Bd. 17. S. 237), weshalb sein nunmehriges Gitin als selbstständiges Saponin zu betrachten ist. In welchem Verhältniss die Samen- und die Blättersaponine chemisch zu einander stehen, muss noch untersucht werden.

3) Ueber die wirksamen Bestandtheile und die Verordnungsweise der Digitalis. Corresp.-Bl. des Mecklenburgischen Aerztevereinsbundes. No. 333. (Auch abgedruckt in der Münchener med. Wochenschr. 1912. S. 1864—67.)

4) Ther. d. Gegenw. 1912. S. 253 und Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913. Bd. 110. S. 180.



Ferner weist Kobert darauf hin, dass Withering, der erfahrene Urheber aller wissenschaftlichen Digitalisbehandlung, das Recept eines Infuses von Digitalisblättern als gleich wirksam mit einem Pulver- oder Pillenrecept von achtmal weniger Substanz betrachtet habe. Das ist von ihm doch so allgemein nicht geschehen. In seiner üblichen Verschreibweise[1]) betrug die Verordnung für 3 Tage in Pulver- bzw. Pillenform etwa 0,4—1,5 und im Infus etwa 1,2—3,6 g, also etwa gleich 1 : 3. Vom wirklich Eingenommenen verhielt sich aber die Blättermenge im Pulver zu der im Infus nur etwa wie 1 : 2, wie ich das vor 10 Jahren gezeigt habe[2]). Die heutige Beobachtung lehrt, dass bei Fol. Dig. titr. die beiden Arzneiformen sich nach ihrer Wirkungsstärke etwa wie 4 : 5 verhalten. Der Unterschied gegen früher liegt darin, dass gepulvert aufgehobene Blätter durch das zum Pulvern nöthige scharfe Trocknen und bessere Aufbewahren höherwerthig bleiben, und dass zur Herstellung von Infusen früher immer nur die „ganz“ aufbewahrten und in Schubladen etc. meistens minderwerthig gewordenen Blätter benutzt wurden, während heute das titrierte Pulver auch zur Infusbereitung dient.

Ein Missverständniss könnte aus Kobert's Bemerkung entstehen, dass die Enzyme der Blätter „auch nach dem sachgemässen Trocknen“ noch fortwirkten und uns zwängen, nach Jahresfrist den gesammten Vorrath fortzuwerfen. Es kommt darauf an, was man unter „sachgemäss“ versteht. Meines Erachtens muss man nach den jetzigen Kenntnissen darunter verstehen, dass die Blätter schnell, d. h. in wenigen Tagen, und scharf, d. h. unter künstlicher Wärmezufuhr bis zu einem minimalen Wassergehalt von etwa 1,5 pCt. herunter getrocknet werden. Wenn das geschieht, wie es bei den titrirten Blättern der Fall ist, so brauchen wir sie keineswegs nach einem Jahre fortzuwerfen; sie sind vielmehr noch nach einem Jahrzehnt, wie ich beobachten konnte, unverändert gut und besser als im Durchschnitt die jährlich erneuten Folia des Arzneibuches.

Unbedingt muss man mit Kobert darin einverstanden sein, dass das Gitalin jetzt die wichtigste Digitalissubstanz ist. Nur gehen seine daran geknüpften Folgerungen zu weit. Er hält es für empfehlenswerth, 1. neben dem das Gitalin enthaltenden Infus noch Digitoxintabletten nehmen zu lassen oder 2. neben einer Lösung von Gitalin, sobald dieses im Handel sei, noch Tabletten aus Digitalin Boehringer, dem Samenglykosid zu verordnen, oder 3. eine Tinctur anzuwenden, die jeder Apotheker statt der officinellen sich aus frischgrünen Blättern seines Gartens mit der zehnfachen Menge 96proc. Alkohols herstellen könnte[3]).

Gegen 1 und 2 wäre einzuwenden, dass neben dem Gitalin in den Blättern ja nicht nur etwas Digitoxin noch mitwirkt, sondern ausserdem eben jene an sich unwirksamen Stoffe, die dem Gitalin des Infuses die eigenthümlich modificirte Wirkung verschaffen, bestehend in einer Ver-

1) Bei Withering. 1785. S. 182.

2) Zeitschr. f. klin. Med. 1902. Bd. 46. S. 384—388.

3) Vergl. seinen ergänzenden Artikel „Nochmals Digitalis“ in der Süddeutschen Apotheker-Zeitung vom 2. August 1912. S. 498.



stärkung im Ganzen, in einer Verminderung der Toxicität und Verlängerung der Nachhaltigkeit. Das gerade kann durch Hinzufügung von Reindigitoxin nicht gegeben werden und ebenso wenig durch Digitalin. Was aber den dritten Vorschlag betrifft, so würden solche Tincturen von vorne herein ja eine sehr ungleichmässige Stärke haben; und überdies gehören alle Tincturen, d. h. alle mit viel Alkohol bereiteten Präparate, zu den weniger guten Digitalismitteln. Denn starker Alkohol vermehrt einerseits den relativen Gehalt an Reindigitoxin mit seinem kleinen Spielraum zwischen therapeutischer und toxischer Dosis und seiner verhältnissmässig kurzen Nachwirkung, und andererseits bedingt starker Alkohol einen verringerten Gehalt an jenen nützlichen, nur wasserlöslichen Hilfsstoffen. Die Beobachtung der erwähnten Nachtheile hat mich gerade veranlasst, darauf Werth zu legen, dass haltbar flüssige Digitalisblätterauszüge mit möglichst geringer Hilfe von Alkohol bereitet werden sollten (Digitalysat). Im Uebrigen sind bezüglich des Werthes von Tincturen mit starkem Alkohol die Versuche von Sharp und Branson zu vergleichen, die sogleich besprochen werden (unter i).

g) M. und P. Nicolescu.

In der biochemischen Abtheilung des städtischen Krankenhauses im Friedrichshain (Berlin) haben Maria und Peter Nicolescu es mit Recht für wünschenswerth gehalten, quantitative Werthbestimmungen am Frosch durch parallele Bestimmungen am Kaninchen zu ergänzen[1]). Bei den Prüfungen am Frosch sind sie meiner Methode gefolgt und haben, wenn auch nicht die ganz kurzen Zeitdurchschnitte, doch Ergebnisse bekommen, die untereinander gut verglichen werden konnten.

Es waren für mich dabei besonders die Werthe interessant, die sich bei drei Dialysaten gefunden haben, nämlich Digitalysat Bürger 1911 = 5,28 (richtig), Golaz 1908 = 2,59 (wohl ein wenig zu niedrig, vielleicht auch etwas in Folge des Alterns) und Digitalysat Bürger 1903 = 2,24. (Letzteres vom Jahre 1903 ist meiner Controle noch nicht unterstellt gewesen.)

Die Prüfungen am Kaninchen nahmen die Autoren so vor, dass der Carotisdruck fortlaufend registrirt wurde. Sie injicirten die Präparate mit 9prom. Kochsalzlösung verdünnt in die Jugularvene. Es wurde eine Versuchsreihe an normalen Thieren und eine nach künstlicher Schädigung des Kreislaufs ausgeführt. Letztere geschah durch Blutentziehung. Aus ihrer Tabelle 3 geht hervor, dass nach ungefähr dem gleichen Quantum, nämlich 0,22—0,24 pro Kilogramm Thier, bei Digitalysat Bürger der Blutdruck stieg von 20 auf 60 mm = 300 pCt., bei Dialysat Golaz von 24 auf 50 mm = 210 pCt. Besonders bemerkenswerth ist das aus den Tabellen für einige Präparate hervorgehende Verhältniss zwischen der zur pharmakodynamischen Mindestwirkung führenden, gleichsam therapeutischen Dosis und der letalen Dosis. Soweit dieses Verhältniss gleich-

1) Werthbestimmung und pharmakodynamische Wirkung von Herzmitteln. Diese Zeitschr. 1912. Bd. 11.



zeitig für den normalen und für den geschädigten Kreislauf erkennbar war, habe ich die Zahlen in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3.

Präparat	Pro Kilo Thier: minimale pharmako-dynamische Dosis a, am normalen Thier	Pro Kilo Thier: minimale pharmako-dynamische Dosis a, am Aderlass-Thier	Pro Kilo Thier: letale Dosis b	Verhältniss (abgerundet) a : b
Digitalysat Bürger 1911.	0,23		5,50	1 : 24
		0,24		1 : 23
Convallariapräpar. Dr. Degen u. Kuth, enthaltend reines Convallamarin.	0,083 } 0,09 0,105 }		0,33 } 0,29 0,26 }	1 : 3
		0,022		1 : 13
Strophanthus hispidus-Präparat.	0,014		0,120	1 : 9
		0,005		1 : 24

Man sieht den grossen Spielraum, den ein galenisches Digitalispräparat sowohl bei normalem wie bei geschädigtem Kreislauf besitzt! M. und P. Nicolescu fassen ihre Ansicht dahin zusammen, dass die Ergebnisse von Injectionsversuchen an Warmblütern zu den am Frosch gefundenen Werthen bei gleichartigen Präparaten in einem ziemlichen Parallelismus stehen. Ich muss hierzu bemerken, dass der Parallelismus jedenfalls um so genauer wird, je genauer man den Begriff der „gleichartig" hergestellten Präparate fasst. — Obgleich es nun bei ungleichartigen Präparaten anders ist, wollen die Autoren doch den weiteren Schluss ziehen, dass die Bestimmung des Froschvalors, wenn sie ergänzt würde durch Injection am Warmblüter, auch bei ungleichartigen Präparaten schon einen Anhalt geben könne für die Abschätzung ihrer Wirkungsstärke beim intravenösen Gebrauch am Menschen. Das möchte ich nicht unterschreiben. Die thierexperimentelle Werthbestimmung sollte sich meines Erachtens auf ihre Grenzen, d. h. auf die Prüfung und Einstellung gleichartiger Präparate beschränken, damit Letztere dem Kliniker als sicheres Handwerkszeug zur Verfügung stehen. Wie die Präparate verschiedenen Ursprungs sich beim Menschen zu einander verhalten, das festzustellen werden wir lieber der Beobachtung am Krankenbett überlassen.

h) Goodall.

Auf der vorjährigen British Pharmaceutical Conference in Edinburgh wurden zwei hierher gehörige Vorträge gehalten. Zunächst berichtete Alexander Goodall [Edinburgh][1]), dass er in den vergangenen drei Jahren eine Reihe von Digitalis-, Strophanthus- und Scillatincturen an männlichen Fröschen mittleren Gewichts untersucht habe. (Die Froschspecies wird nicht genannt.) Ich bespreche kurz seine Beobachtungen an Digitalistincturen, weil diese ja die wichtigsten sind. Er untersuchte 23 Proben, die von namhaften Apothekern frisch bereitet waren. Dabei

1) The potency and keeping properties of some galenicals as determined by physiological tests. Pharmaceut. Journal and Pharmacist. 1912. Aug. 3. p. 130—131.

betrachtet er es als Standard, dass 3 minims (zu 0,06 ccm) also gleich 0,18 ccm einen Frosch von 20 g in vier Stunden tödten sollen. Das bedeutet 0,009 ccm pro Gramm Froschgewicht und entspricht einer Tinctur von der halben Stärke unserer aus Fol. titr. bereiteten, obgleich unsere Tinctur aus 10 : 100, die englische aus 12,5 : 100 hergestellt ist. Von seinen 23 Proben hielten 12 jenen Standard, 6 blieben darunter und 5 überstiegen ihn. Er hat als Unterschied zwischen der schwächsten und stärksten Tinctur ein Verhältniss von 1 : 6 ausgerechnet. Man muss aber an der Genauigkeit seiner Angaben zweifeln, weil Goodall sich anscheinend gewöhnlich mit einer viel zu geringen Zahl von Thieren bei jeder Probe begnügt hat. Derselbe Zweifel erhebt sich gegenüber den Angaben, die er hinsichtlich der Haltbarkeit von 14 älteren Tincturen gemacht hat. Ich stelle diese Befunde von ihm in Tabelle 4 zusammen.

Tabelle 4. **Tinct. Digitalis (Brit. Pharmakop.).**

Zahl der Proben	Alter	Wirkungsstärke	
		unverändert	vermindert
3	1 Jahr	3 Proben (?)	—
4	$1^1/_2$ Jahre	1 Probe	1 Probe bis zu 33 pCt. 1 „ über 33 „ 1 „ „ 66 „
3	2 „	0 Proben	2 bis zu 33 pCt. 1 = 33 bis 66 pCt.
1	$2^1/_2$ „	1 Probe (??)	—
3	3 „	0 Proben	1 bis 33 pCt. 1 = 33 bis 66 pCt. 1 = 66 bis 100 pCt.

Bei der geringen Zahl der untersuchten Thiere konnte die übliche Abnahme von 10 pCt. nach einem Jahr (vergl. oben bei Hale) vielleicht von Goodall nicht bemerkt werden.

i) Sharp und Branson.

Wichtiger war der an derselben Stelle folgende Bericht von Gordon Sharp und F. W. Branson[1]). Diese wollten vor Allem feststellen, ob der Gebrauch von 90 proc. Alkohol zur Tincturbereitung für die Erhaltung der Wirkungsstärke besser sei, als der in der Brit. Pharmakopoe vorgeschriebene 60 proc. Die beiden Autoren hatten vorausgesetzt, dass die gewöhnliche Werthminderung der officinellen Tinctur auf der Anwesenheit eines Fermentes beruhe, dass dieses durch eine grössere Alkoholstärke gefällt würde, und dass eine solche Tinctur daher länger wirksam bleiben werde. Es wurden von zehn verschiedenen Blätterproben je zwei Tincturen hergestellt, und zwar jedesmal eine mit 60 proc. und eine mit 90 proc. Alkohol. Die Gläser, die in ganz gleicher Weise aufgehoben wurden, waren so bezeichnet, dass die Untersucher vor der physiologischen Prüfung aller Proben keine Kenntniss vom Inhalt der

1) Activity of digitalis leaves, and stability and standardisation of tinctures. Pharmaceut. Journal and Pharmacist. 1912. Aug. 3. p. 131—133.



Gläser hatten. Schon bei der ersten Prüfung, die vier Monate nach der Herstellung der Tincturen geschah, fand sich, dass die stärker alkoholischen Präparate im Ganzen nicht so stark wirkten, wie die anderen! — Bei der zweiten Prüfung, die zwanzig Monate nach der Herstellung stattfand, wurden nur neun von den beiderseitigen Präparaten untersucht. (Von einem, das aus Stielen bereitet und schon beim ersten Mal als um die Hälfte zu schwach gefunden war, blieben beide Gläser ausgeschaltet.) Von den neun mit 60 proc. Alkohol bereiteten Proben befriedigten noch 7, von den mit 90 proc. Alkohol bereiteten aber nur noch 4! — Bei der dritten Prüfung, die bei 28 Monaten geschah, war von beiden Gruppen nur je eine Tinctur noch dem Testpräparat gleich; das Ergebniss ist aber weniger klar, weil ein Glas der mit 90 proc. bereiteten Proben inzwischen verunglückt war. Leider ist der Grad der Werthverluste bei den einzelnen Proben nicht bestimmt worden.

Das Hauptergebniss war jedenfalls, dass die alte Vorschrift mit dem verdünnten 60 proc. Alkohol noch die beste sei. (Man vergleiche hierzu meinen Befund unten in Abschnitt II e.)

Im Uebrigen wurde noch festgestellt, dass verblühte Pflanzen und solche, die noch nicht geblüht haben, mit blühenden gleich toxisch sein können, und dass auch im November geerntete Blätter noch gute Tincturen liefern können. Ich selbst bin ja immer dafür eingetreten, dass die nicht blühenden Pflanzen bis in den Herbst hinein zur Ernte geeignet sind, und dass der verkehrte Beschluss des Brüsseler internationalen Uebereinkommens, nur Blätter der blühenden Pflanze zuzulassen, möglichst bald wieder aufgehoben werde.

Weiter fanden die Untersucher, dass auch halbcultivirte Pflanzen gute Blätter liefern können. Hier muss man aber wieder einwenden, wie es schon oben bei Hale geschah, dass der in England gewählte Standard für die Tinctur überhaupt niedriger ist, als er bei guter Conservirung der dazu benutzten wildgewachsenen Blätter sein müsste. Bei letzteren ist ja das schnelle scharfe Trocknen im Allgemeinen schwieriger, weil sie meistens entfernter vom Platz der Conservirung geerntet werden. Der Wirkungswerth gut conservirter wildgewachsener Blätter wird im Allgemeinen vorläufig von cultivirten Blättern noch nicht erreicht.

k) Hartung.

Im pharmakologischen Institut zu Leipzig hat C. Hartung sich bemüht, über den Werth eines neuen Herzmittels, des Digifolins, auf thierexperimentellem Wege ein Urtheil zu gewinnen[1]). Er wollte sich zunächst über die Qualität der Wirkung belehren und suchte das durch Versuche an isolirten Esculentenherzen zu erreichen. Da bei diesen das neue Mittel den acuten diastolischen Stillstand nach grossen Dosen nicht zeigte, eine Nebenwirkung, die zwar vom Blätterinfus, aber nicht vom Strophanthin Thoms (Merck) hervorgerufen wird, so schloss Hartung, dass auch das Digifolin ein ziemlich reines Präparat sei. Ein weiterer

1) Zur Frage der Werthbestimmung von Digitalispräparaten. Arch. f. exper. Path. u. Ther. 1912. Bd. 69. S. 149—175.



Schluss auf die Qualität der Wirkung am Menschen kann aus diesen Versuchen nicht gezogen werden.

Bezüglich der Quantität der Wirkung wurde einwandfrei festgestellt, dass 1 ccm des Digifolins ungefähr ebenso stark wirkte, wie eine Strophanthinlösung 1 : 5000 oder wie ein Infus Fol. Dig. titr. 1 : 10. Auch meine Versuche haben gezeigt, dass die Digifolinlösung der Ampullen bei Temporarien gleich stark wirkt wie das 10 proc. Infus der titrirten Blätter. — Ueber die Haltbarkeit des Mittels wird man natürlich erst nach Jahr und Tag sich äussern können.

Hartung hatte zu den quantitativen Versuchen sowohl das nach Straub isolirte Esculentenherz, als auch ganze Temporarien herangezogen. Bezüglich der Methodik möchte er gegenüber meinem kurzen Zeitabschnitt von $8^1/_2$—10 Minuten einen solchen von 12—15 Minuten vorziehen; im Uebrigen hält er aber die 30 Minuten-Methode für besser. Auf deren Vorzüge und Nachtheile komme ich unten noch zurück.

Leider hat der Verfasser ebenso wie Gottlieb aus der Beobachtung Boehm's, dass das Samen-Digitonin reizend wirkt, die irrige Folgerung abgeleitet, dass auch die Blätter-Saponine (vergl. oben bei Kraft) die Magendarmschleimhaut reizen müssten[1]). Dass dies für therapeutische Dosen ohne Zweifel nicht zutrifft, glaube ich nachgewiesen zu haben[2]).

II. Eigene Untersuchungen.

a) Gitalin.

Bei der Werthbestimmung von Digitalisblättern war bisher der Umstand zu bedauern, dass ihr Vergleichsobject, die titrirten Blätter selbst, nicht nach einem absoluten Maass eingestellt waren. Der Wirkungswerth der titrirten Blätter war von mir seiner Zeit dahin umschrieben worden, dass er der immer erreichbare Durchschnittswerth desjenigen besseren Ernteteils sei, der genüge, um ein Bedürfniss an Digitalisblättern zu befriedigen, das noch über den Bedarf von ganz Deutschland hinausreicht[3]). Für diesen besseren Durchschnitt der deutschen Digitalisernte konnte der Werth V = 4,5 ermittelt werden, sogar für den Fall der schlimmsten Missernte. Dementsprechend hatte die hauptsächlich als Herstellerin in Betracht kommende Firma Caesar & Loretz vom Jahre 1908 ab ihr titrirtes Blätterpulver auf diesen Werth eingestellt, der auch in dem ganz ungewöhnlich schlechten Jahr 1909 erreichbar blieb[4]). Es ist also möglich, diesen Werth dauernd festzuhalten und bei jeder neuen Ernte jährlich den Werth wieder nach den früheren Testproben einzustellen. Die Brauchbarkeit dieses Weges zur Erhaltung der Gleichwerthigkeit wird dadurch erhöht, dass titrirtes Blätterpulver seinen Werth so lange unverändert behält. (Die älteste Probe von 1903 besass im Jahre 1912 noch den ursprünglichen Werth.) Aber trotz dieser günstigen Sach-

1) Münch. med. Wochenschr. 1912. No. 36. S. 1944.

2) Therapie d. Gegenw. 1912. S. 252.

3) Focke, Münch. med. Wochenschr. 1909. No. 13.

4) Die Gläser tragen den Vermerk „V = 4,0“, womit Gewähr dafür geleistet werden soll, dass der Werth der gelieferten Fol. titr. niemals unter 4,0 beträgt.



lage blieb das Auffinden eines ausserhalb der Blätter liegenden Maassstabes immer sehr wünschenswerth. Der Gedanke, dazu ein chemisch constantes Reinpräparat zu benutzen, lag nahe. Aber das aus den Blättern selbst bis dahin gewonnene Rohdigitoxin konnte wegen seiner fast völligen Wasserunlöslichkeit nicht in jeder gewünschten Verdünnung zur Injection am Thier gebraucht werden. Ferner weicht es in der Qualität seiner Wirkung von der der Blätter etwas ab; ebenso das Strophanthin. Da erschien im vorigen Jahre die Veröffentlichung von Kraft. Aus seinen Befunden ging hervor, dass die specifische Wirkung des Blätter-Infuses, wenn nicht allein, doch jedenfalls fast allein vom „Gitalin" hervorgerufen wird, und dass das Gitalin gut wasserlöslich ist. In ihm ein Maass für die Blätterstärke zu finden, musste jetzt versucht werden. In dankenswerther Weise wurde mir von der Firma C. F. Boehringer & Söhne (Mannheim) eine Probe des neuen Körpers überlassen.

Wenn über seine Verwendbarkeit als Maassstab einigermaassen Klarheit gewonnen werden sollte, so mussten verschieden starke Lösungen geprüft werden; jede von ihnen musste den Thieren in verschiedenen Mengen eingespritzt werden; und um nicht zu unsichere Werthe zu erhalten, musste jede Variation bei mehreren Thieren angewandt werden. Ausserdem mussten sich die Thiere bei allen Untersuchungen möglichst in der gleichen Reactionsfähigkeit befinden. Letzteres konnte mittels controlirter Regelung der äusseren Einflüsse, auf die ich noch zurückkomme, auch im Allgemeinen erreicht werden.

Die Grenzen der Versuche waren gegeben. Bezüglich der Lösungen musste einerseits die stärkste Concentration des Gitalins 1 : 600, andererseits als schwächste Concentration diejenige gewählt werden, in der es bei der umfangreichsten Einspritzung noch den Herzstillstand bewirkte. Als schwächste Concentration ergab sich 1 : 9000. Für die injicirte Flüssigkeitsmenge ist das Höchstmaass etwa $^1/_{30}$ des Froschgewichts, auf beide Oberschenkel-Lymphsäcke vertheilt; als Mindestmaass wählte ich zuerst $^1/_{300}$ des F. G. (Froschgewichts), weil noch kleinere Mengen, selbst für grosse Thiere, nicht genau genug abgemessen werden konnten. Da es mir aber nach Beendigung der gesammten Versuche doch leid that, dass ich bei den starken Lösungen nicht bis an die unterste Grenze der Wirksamkeit gelangt war, liess ich mir eine besondere Spritze anfertigen, mit der ich dann bei der nächsten Gelegenheit, gegen Ende Mai, noch bis zu $^1/_{800}$ F. G. herabgehen konnte[1]). Leider erwiesen sich diese Thiere, besonders die grösseren, wie gewöhnlich nach der Laichzeit, als ziemlich ungleichmässig.

Die Lösung des Gitalins geschah nach einer Anweisung, die mir Kraft freundlichst übermittelt hatte, folgendermaassen: „Zu 0,01 Gitalin giebt man 1—2 Tropfen Wasser und verreibt mit Hülfe eines Glasstäbchens längere Zeit fein, fügt dann noch etwas Wasser zu, mischt gut mit demselben und spült dann mit Wasser in ein grösseres Gläschen bis zum Totalgewicht von 10 g. Durch Schütteln erhält man eine klare Lösung 1 : 1000". — Abgesehen von der eigens hergestellten Lösung 1 : 600,

1) Die Scala der kleinen Glasstempelspritze von Evens u. Pistor (Cassel) umfasst 0,3 ccm in 30 Theile getheilt, sodass 0,01 eine Länge von reichlich 1 mm einnimmt und noch scharf gemessen werden kann.



diente die Lösung 1 : 1000 für die schwächeren als Stammlösung; doch hält sie sich nur wenige Tage gut.

Ursprünglich hatte ich jede Variation der Einspritzungen an je 4 Thieren versuchen wollen. Aber zunächst musste ich den zum Jahresanfang geplanten Beginn der Versuche wegen Erkrankung bis Ende Januar verschieben; ferner dehnten sich die zum Vergleich- herangezogenen Versuche mit Fol. Dig. titr. über Erwarten aus. Auch konnten die Versuche nicht jeden Tag stattfinden; und der einzelne Versuchstag brachte nur das Ergebniss von etwa 10 Thieren. In Folge dessen wurde die Zeit knapp bis zu der grossen Pause, die durch das Laichen der Frösche von Mitte März an geboten wird. Desshalb konnten manche Variationen nur an je 2 Thieren geprüft werden.

Die zuerst benutzten Frösche waren bei mir im Keller in Kästen überwintert worden. Von den folgenden, die aus Bonn stammten, waren die ersten auch dort in der Gefangenschaft überwintert, die der weiteren Sendungen jedoch frisch gefangen worden. Männchen und Weibchen wurden möglichst gleichmässig auf die verschiedenen Gruppen vertheilt. Die besonders schweren Thiere konnten, weil der Bedarf so gross war, nicht ausgeschaltet werden. Die Temperatur im Aufbewahrungskeller betrug 8° C. Ende Januar, bis zu 10° Ende März. Die Thiere wurden meistens am Abend vor dem Untersuchungstage in Einmachgläsern mit weit durchlöchertem Verschluss auf eim Wandbrett gestellt, neben dem das Thermometer Nachts 12—14° zeigte. Am Vormittag wurde die Temperatur erhöht, bis 20° Mittags; sie betrug während der Untersuchung Abends von ca. $5^1/_2$—8 Uhr oder länger 21—22°. Die zum Aufbinden beim Versuch dienenden Brettchen hatten durch Erwärmung des darunter befindlichen Wasserkastens eine Temperatur von 23—24°. In die Tabellen A, B und C sind 297 Protokolle aufgenommen worden; das sind nach Einschluss der gegen Ende Mai hinzugefügten Versuche sämmtliche untersuchten Thiere, mit Ausnahme von 5 mageren trägen Männchen, deren Herz von Anfang an mit diastolischem Typus arbeitend, fast schwarzes Blut enthielt, die also krank waren. (Als diastolischen Typus bezeichne ich eine Herzaction mit starker langer Diastole, aber unvollständiger kurzer Systole.)

In den Tabellen wurden die zu einer Reihe gehörigen Thiere nach der Schnelligkeit ihrer Reaction von links nach rechts geordnet, so dass jedes Mal das mit der längsten Reactionszeit (z. B. in der ersten Reihe mit 13 Minuten) zuerst, das mit der kürzesten Zeit (hier 6 Minuten) zuletzt steht. Hiernach richtet sich auch die Reihenfolge in den anderen Rubriken, sodass die erste Zahl der Herzfrequenzen (58), der Thiergewichte (32,5), der injicirten Flüssigkeitsmengen (0,55) und der Werthquotienten (4,5) jedesmal dem ersten Thier mit der längsten Reactionszeit angehört, während die Zahlen für die Thiere mit den kürzeren Reactionszeiten entsprechend folgen. So ist jedes Thier aufgeführt und dennoch die Gesammtheit übersichtlich.

Die als wirklich injicirt angegebene Dosis ist manchmal um unwesentliche Bruchtheile kleiner oder grösser, als sie nach dem angegebenen Thiergewicht hätte sein sollen, z. B. in der ersten Reihe beim vierten Thier $= 0,5$ statt $31,5 \times {}^1/_{60} = 0,52$, weil die Dosis zwar auf Grund des vorher ermittelten Thiergewichts bestimmt wurde, die genauere Thierwägung aber nach dem Versuch notirt ist. — Ferner möchte ich hervorheben, dass die Zeit (t) immer erst dann aufgezeichnet wurde, wenn die ganze Kammer fest und dauernd contrahirt war!

Die Zahlenreihen in den Tabellen zeichnen sich keineswegs durch Gleichmässigkeit aus. Dennoch kann man allerlei Lehrreiches aus ihnen entnehmen. Wenn man in Tabelle A die Columne des „Kammerstillstandes nach Minuten im Durchschnitt" betrachtet, so sieht man, wie innerhalb jeder Verdünnungsgruppe mit dem Fallen der Injectionsmenge die durchschnittliche Reactionszeit ansteigt. Ich

betone das nur, weil mir von einer Seite wiederholt entgegen gehalten worden ist, dass die Reaction des Frosches auf Digitaliseinspritzungen nur von seiner individuellen Reactionsfähigkeit abhinge, und dass die erhaltene Dosis dabei überhaupt gleichgültig sei. Wer jemals Injectionen mit Präparaten der Digitalisgruppe systematisch ausgeführt hat, muss diesen Anstieg der durchschnittlichen Reactionszeiten bei fallender Dosis beobachtet haben. Er tritt überall, wo für jede Injectionsstufe mindestens 4 gleichartige Versuche vorliegen, mit der Regelmässigkeit eines selbstverständlichen Naturgesetzes ein. — Die kürzeste, hier beobachtete Reactionszeit war 6 Minuten, die längste 60 Minuten. Eine vollkommene Genauigkeit besitzen aber nur die Zeitangaben bis zu etwa 35 Minuten. Steht eine Kammer bei 35 Minuten noch nicht still, so erreicht sie es nur sehr selten noch innerhalb von 1 Stunde; steht sie bei einer Stunde noch nicht still, so thut sie es auch nach 2 Stunden nicht. Eine Prüfungsmethode mit längerer Untersuchungszeit als 1 Stunde ist zwecklos.

Es ergeben sich ja bei 1 Stunde die mannigfaltigsten Zustände: Die eine Kammer bringt unregelmässig nur alle 5—10 Secunden noch $^1/_{10}$ Diastole zu Stande; eine andere windet sich peristaltisch; eine dritte füllt sich zwar regelmässig, aber nur zu $^2/_3$ Diastole und nur etwa alle 10 Secunden; eine vierte schlägt sogar wieder vollständig normal, nachdem sie vielleicht von der 20. Minute nach der Injection an eine Viertelstunde lang mit dem zu schwachen Gift gekämpft und es überwunden hatte. Die Beobachtung war bei den verschleppten Reactionen hier bis zu mindestens 2 Stunden fortgesetzt worden; wo dann kein vollkommener Stillstand eingetreten war, wurde das Zeichen ∞ gebraucht; wo dabei aber eine starke Digitaliswirkung vorlag, wurde das Zeichen in Klammer gesetzt (∞).

Eine wichtige Columne ist die letzte, die für jede Reihe den herauskommenden „Valor" angiebt. Sie lehrt uns den Grad, mit dem die betreffende Lösungsform und -Menge von den Fröschen zur Herzwirkung ausgenützt wird. Die Columne zeigt mehrere Thatsachen, die untereinander ursächlich zusammenhängen. Innerhalb jeder Lösungsgruppe (z. B. 1 : 600) wächst der Valor mit der zunehmenden Verkleinerung der injicirten Flüssigkeitsmenge. Aus einer kleineren Flüssigkeitsmenge wird immer ein relativ höherer Antheil des darin vorhandenen Gitalins ausgenützt, als aus einer grösseren Flüssigkeitsmenge der gleichen Concentration. Dem entspricht der andere Satz: Mit der Abnahme der Flüssigkeitsmenge hält die Zunahme der Reactionszeit nicht gleichen Schritt. Bei einer Verminderung der Dosis um das Fünffache (von $^1/_{60}$ auf $^1/_{300}$) wächst die Reactionszeit nur um das Zweifache (von $8^9/_{16}$ auf $17^1/_6$); daher wächst der Valor um ungefähr das $^5/_2$ fache (von 4560 auf 10 680).

Um die Verschiebung des Valors bei allen Verdünnungsgraden besser übersehen zu können, habe ich das Diagramm (Tabelle 5, Tafel XII) gezeichnet. Jede Lösung ist durch eine Curve vertreten. Wenn die Curven bei Benutzung einer noch grösseren Zahl von Thieren ihre Unebenheiten verloren hätten, so wären es jedenfalls parallel ansteigende Linien geworden.

Weiter geht aus der Tabelle A Folgendes hervor: Wenn man die gleich grosse Injectionsmenge der verschiedenen Lösungen zusammenstellt,



so findet sich, dass im Allgemeinen ein um so grösserer Theil des darin enthaltenen Gitalins ausgenützt wird, je schwächer die Lösung war. Um nur zwei mittlere Reihen herauszugreifen, stelle ich in Tabelle 6 die Zahlen für $^1/_{60}$ und $^1/_{100}$ des F. G. zusammen.

Tabelle 6.

Lösung	Flüssigkeits-menge zu F.G.	Valor	Flüssigkeits-menge zu F.G.	Valor
1 : 600	$^1/_{60}$	4560	$^1/_{100}$	6 120
1 : 1000	$^1/_{60}$	4800	$^1/_{100}$	6 300
1 : 1500	$^1/_{60}$	7200	$^1/_{100}$	7 950
1 : 2000	$^1/_{60}$	9000	$^1/_{100}$	10 000
1 : 3000	$^1/_{60}$	9300	$^1/_{100}$	10 800

Ferner sieht man, dass mit $^1/_{300}$ F. G., welches ursprünglich die kleinste von mir angewendete Menge war, bei den schwächeren Lösungen zwar kein typischer Erfolg mehr zu erreichen war, bei der Lösung 1 : 1500 aber gerade das Wirkungsmaximum getroffen wurde. Bei den Lösungen 1 : 1000 und 1 : 600 musste noch eine kleinere Injectionsmenge versucht werden. Als ich dies Ende Mai nachholte, reagirten die Thiere natürlich, wie immer zu dieser Zeit, trotz Erwärmung vielfach schlecht; sonst hätten die Injectionen mit $^1/_{500}$ und $^1/_{800}$ noch etwas bessere Werthe gebracht. — Jedenfalls wird mit der von einigen Autoren als Regel gewählten Injectionsmenge von $^1/_{60}$ F. G. niemals die höchste Ausnützung erreicht.

Leider kommt es in den verschiedenen Gruppen zufällig nicht oft vor, dass genau gleiche Mengen (Milligramm) Gitalin, auf das Gramm F. G. berechnet, gebraucht wurden. Ich ziehe die vorhandenen Beispiele heraus (Tabelle 7).

Tabelle 7.

Lösung	Milligramm Gitalin pro Gramm Froschgewicht				
	0,0200	0,0100—0,0109	0,0050—0,0055	0,0032—0,0036	0,0021—0,0025
1 : 600	$^1/_{80}$ = 5160	—	$^1/_{300}$ = 10 680	—	—
1 : 1000	— } **5200**	$^1/_{100}$ = 6300	$^1/_{200}$ = 8200(?)	$^1/_{300}$ = 11 500	—
1 : 1500	$^1/_{30}$ = 5250	$^1/_{60}$ = 7200 } **6600**	— } **9500**	$^1/_{200}$ = 9 750 } **10 700**	$^1/_{300}$ = 11 400 } **11 500**
1 : 2000	—	—	$^1/_{100}$ = 10 000	—	$^1/_{200}$ = 11 600
1 : 3000	—	$^1/_{30}$ = 6300	$^1/_{60}$ = 9 300	$^1/_{100}$ = 10 800	—
1 : 4500	—	—	$^1/_{40}$ = 6 300	—	—
1 : 6000	—	—	$^1/_{30}$ = 6 900	—	—

Hier sind in jeder senkrechten Reihe die Zahlen ziemlich gleich; nur in der mittelsten Reihe nicht, wo in der zweiten Zeile bei 8200 vermuthlich den 3 Versuchsthieren eine Ergänzung durch ein viertes und fünftes nöthig gewesen wäre, und wo unten die Flüssigkeitsmengen $^1/_{40}$ und $^1/_{30}$ zu gross waren für eine genügende Ausnützung. Jedenfalls, wenn man den absolut höchsten Nutzungswerth oder die Mindestdosis pro Gramm F. G. finden will, so darf man sich nicht an eine bestimmte Injectionsmenge binden, sondern muss die kleinsten Mengen der stärkeren Lösungen versuchen!



Hier hat sich für das Gitalin 0,0021 mg F. G. als kleinste Menge gefunden, bei der die Kammerstillstände noch in Gruppenform bewirkt wurden, und zwar bei $^1/_{300}$ Injection der Lösung 1 : 1500. Der eine Stillstand nach Injection von $^1/_{200}$ der Lösung von 1 : 3000 mit 0,0017 mg pro Gramm F. G., was einem Valor von 15 000 entspräche, ist ein zu vereinzeltes Vorkommniss, als dass ich darauf allein die Bewerthung gründen möchte. Man sollte als gültigen Maassstab immer nur Gruppenerscheinungen benutzen. Rund **0,002** mg wird als Minimaldosis pro Gramm F. G. gelten können.

Um die Frage zu beantworten, wie die Werthzahlen V in den verschiedenen Lösungsgruppen sich zu einander verhalten, habe ich aus der drittletzten Columne der Tabelle A die Werthe innerhalb jeder Lösungsgruppe addirt und den Durchschnitt ermittelt (Tabelle 8). Darunter habe ich die nach dem Grade der Verdünnung zu erwartenden Werthe gesetzt, indem ich ausging von dem zuverlässigsten Ergebniss, nämlich der Zahl 6,8 für die Stammlösung 1 : 1000, weil diese an der grössten Zahl der Frösche und mit besonderer Gründlichkeit untersucht worden war.

Tabelle 8.

Lösungsgruppe	1 : 600	1 : 1000	1 : 1500	1 : 2000	1 : 3000	1 : 4500	1 : 6000
Werthe (V)	7,6	4,5	3,5	3,4	2,1	1,3	1,15
	8,6	4,4	3,6	3,9	2,4	1,4	1,25
	10,2	4,8	4,8	4,3	3,1	—	—
	12,0	6,6	5,3	4,5	3,6	—	—
	17,8	7,8	6,5	5,0	—	—	—
	—	8,1	7,6	5,8	—	—	—
	—	11,5	—	—	—	—	—
Gefundener Durchschnitt	11,2	6,8	5,2	4,5	2,8	1,3	1,2
Erwarteter Werth	11,2	6,8	4,5	3,4	2,26	1,5	1,13
Unterschied des gefund. gegen d. erwart. Werth	± 0 pCt.	gleich gesetzt	+ 15 pCt.	+ 32 pCt.	+ 24 pCt.	— 12 pCt.	+ 6 pCt.

Die Unterschiede zwischen dem erwarteten und dem gefundenen Werth zeigen keine Gleichmässigkeit. Man kann sie zum Theil mit den natürlichen Fehlerquellen erklären, nur nicht bei den Lösungen 1 : 2000 und 1 : 3000, wo sie mit + 32 pCt. und + 24 pCt. zweifellos zu weit gehen. Zufällig hatte ich bei diesen Untersuchungen die Controle der Froschreaction an titrirten Blättern unterlassen, um Thiere zu sparen und in der Annahme, dass die Reaction normal sei; sie war aber ohne Zweifel bei Untersuchung der beiden Lösungen etwas zu lebhaft. Hiernach müssten auf dem Diagramm (Tabelle 5, Tafel XII) die betreffenden beiden Linien ein wenig niedriger gelegt werden. Ein durch Ausgleichen der Zufälligkeiten corrigirtes Diagramm würde somit folgendes Aussehen haben (Tabelle 9, Tafel XII).

b) Folia Digitalis titrata.

Damit die gewollte Vergleichung des Gitalins mit den Fol. Dig. titr. möglich wurde, war es nothwendig, neben die vorhergehende Untersuchungsreihe eine ähnliche zu stellen, die an den Fol. Dig. titr. gewonnen war. Meine vor 10 Jahren mit Digitalisblättern angestellten systematischen Versuche reichten dazu nicht aus, theils weil die von mir während der letzten Jahre befolgten Erfahrungen bezüglich der Einstellung der Frösche damals noch nicht vorlagen, theils weil ich die schwächeren Verdünnungen eines 10 proc. Infuses guter Blätter damals zu wenig untersucht hatte. Somit habe ich jetzt die Fol. Dig. titr. noch einmal systematisch untersucht nach genau denselben Regeln, wie vorher das Gitalin. Vor Allem habe ich dabei Werth gelegt auf eine möglichst gleichmässige Reactionsfähigkeit der Thiere.

Das nach meiner bisherigen Gewohnheit hergestellte und nach Bedarf erneuerte Infus 1:10 diente als Stammlösung. Aus ihr stellte ich durch vorsichtiges Abdunsten eines Drittels die stärkere Lösung 1:6,6 her, andererseits durch Hinzufügen von Wasser die Verdünnungen 1:15 bis 1:40. Als Injectionsmengen wählte ich $^1/_{30}$, $^1/_{40}$, $^1/_{60}$, $^1/_{90}$, $^1/_{120}$, $^1/_{200}$ und $^1/_{300}$ des F. G. bei der Lösung 1:10. Bei der verstärkten Lösung liess ich die grösste Dosis $^1/_{30}$ fort, während umgekehrt bei den Verdünnungen die kleineren Mengen fortfielen. Nachträglich schob ich überall noch $^1/_{50}$ des F. G. ein, wozu leider nur noch je zwei Frösche verfügbar waren. Zwei Thiere sind aber gewöhnlich nicht genug, um einen richtigen Durchschnitt hervorzubringen; deshalb benutzte ich die erwähnte Gelegenheit im Mai, um noch eine Reihe von fünf Fröschen einzuschieben.

Ebenso wie beim Gitalin habe ich auch hier die Befunde zusammengestellt (Tabelle B. im Anhang). Man bemerkt auch in dieser Tabelle, wie innerhalb jeder Lösungsgruppe überall dort, wo die Zahl der Thiere ausreichte, mit dem Fallen der Injectionsmenge die bis zum Kammerstillstand erforderte Reactionszeit im Durchschnitt steigt.

Die Zahlen für den Valor, die die Ausnutzung in jeder Injectionsgruppe angeben, habe ich im Diagramm der Tabelle 10, Tafel XII, vereinigt. Wenn man in dem Diagramm die senkrechten Reihen, z. B. die von $^1/_{40}$ F. G., von unten nach oben verfolgt, so sieht man auch hier (wie beim Gitalin), dass bei Benutzung ein und derselben Injectionsmenge die Ausnutzung im Allgemeinen um so höher steigt, je schwächer die Lösung wird. Andererseits bemerkt man aber sogleich, dass (anders als beim Gitalin) die Curven für die einzelnen Lösungen fast garnicht von links nach rechts ansteigen; sie ziehen im Ganzen fast horizontal. Das war nach dem beim Gitalin Gefundenen eine Ueberraschung; aber es wird hierdurch im Allgemeinen das bestätigt, was ich bei meiner kleineren Untersuchungsreihe an guten Blättern vor 10 Jahren gefunden hatte. Auch damals hatte ich bei mittleren Zeiten, etwa von 7 bis 20 Minuten, d. h. bei Injectionen von $^1/_{40}$—$^1/_{70}$ des F. G. Werthe erhalten, die einander ziemlich nahe lagen und nur wenig sich senkten; eine stärkere Senkung schien bei den längeren Zeiten einzutreten, eine vorübergehende Hebung und dann Senkung bei den kürzesten Zeiten. Die jetzt vervollkommnete Untersuchungsreihe zeigt klar, dass ein



Digitalisblätterinfus bei verschiedenen Injectionsmengen in mittleren Zeiten fast gleich hohe Werthe entstehen lässt! (Nur die starke Concentration 1 : 6,6 brachte einen merklichen Anstieg, aber immer noch von geringerer Steilheit als beim Gitalin.) Die höheren Zeiten, die eine rasche Senkung bedingen würden, liegen erst oberhalb von etwa 35 Minuten, d. h. bei 2—4 Stunden. Diese Senkung kommt aber nicht auf das Diagramm, weil man die so verspäteten Kammerstillstände ja nicht scharf genug beobachten kann, um den Valor daraus abzuleiten.

Aus der jetzigen Untersuchungsreihe musste sich nun eine Kritik meiner bisherigen Prüfungsmethode entnehmen lassen. In den letzten Jahren pflegte ich ja Injectionsmengen zu benutzen von $^1/_{30}$ bis $^1/_{50}$ F. G. bei schwach wirksamen, von $^1/_{35}$—$^1/_{60}$ F. G. bei mittleren und von $^1/_{40}$—$^1/_{60}$ F. G. bei stark wirksamen Infusen; dabei wurden allein die überwiegend vorkommenden Zeiten von 7—14 Minuten zur Ausrechnung des Valors benutzt. Wenn man nun aus der Tabelle B für Infuse aus der Schwankungsbreite vom Werth V = 6,5 bis V = 2,2 diejenigen Einzelwerthe für V herausgreift, die mit den angeführten Injectionsmengen bei Zeiten von 7—14 Minuten gewonnen waren, so ergiebt sich die Tabelle 11.

Tabelle 11.

Lösung aus Fol. Dig. titr.	Werthe für V, gewonnen zwischen 7 und 14 Minuten	Valor-durch-schnitt	Ausgehend von Lösung 1 : 10 mit V = 4,4 müsste der Valor sein	Die nach meiner bisherigen Methode gefundenen Werthe wären also
1 : 6,6	(bei $^1/_{40}$—$^1/_{60}$ F. G.) 3,4—4,4—5,6—5,2—6,7—4,3—4,8—6,8—8,5	5,5	6,6	16 pCt. zu niedrig
1 : 10	(bei $^1/_{30}$—$^1/_{60}$ F. G.) 3,6—3,6—3,7—4,1—4,3—4,8—4,5—6,0—3,5—4,0—4,4—5,0—5,9	4,4	4,4	richtig
1 : 15	(bei $^1/_{30}$—$^1/_{50}$ F. G.) 3,2—4,2—4,3—3,0—4,6—3,7	3,8	2,9	31 pCt. zu hoch
1 : 20	(bei $^1/_{30}$—$^1/_{50}$ F. G.) 2,1—2,8—3,8—3,4—3,4—3,8	3,2	2,2	45 pCt. zu hoch

Man sieht daraus, dass bei Beschränkung auf die Zeiten von 7 bis 14 Minuten genaue Zahlen nur bei Werthen von etwa 4,0—5,0 entstehen, während Blätter von höherem Werth als 5,0 zwar höher, aber nicht hoch genug, und solche von geringerem Werth als 4,0 zwar niedriger, aber nicht niedrig genug bewerthet werden. Letzteres war bei meinen Prüfungen dadurch ausgeglichen worden, dass ich die schwächeren Infuse auf $^2/_3$ oder $^1/_2$ des Volumens, also auf die $^3/_2$- oder 2 fache Stärke eindunstete, wodurch sie in die Zone der scharfen Messbarkeit rückten.

Wenn ich nun, ebenso wie es oben in Tabelle 8 beim Gitalin geschehen ist, ohne Ausschaltung irgend welcher Zeiten, aus den Durchschnittswerthen der Tabelle B. (drittletzte Columne) den Werth für jede Infusestärke berechne, so ergiebt sich die Tabelle 12.

Tabelle 12.

Lösungsgruppe	1 : 6,6	1 : 10	1 : 14	1 : 20	1 : 30	1 : 40
Werthe (V)	4,9 5,9 6,1 7,7 8,2 9,3	4,3 4,2 4,7 4,9 5,7 5,3	3,4 3,1 3,3 4,1 3,9 —	2,9 2,7 3,1 2,7 — —	2,1 2,3 2,1 — — —	1,7 1,8 — — — —
Gefundener Valordurchschnitt	7,0	4,85	3,5	2,8	2,1	1,7
Zu erwartender Valor (ausgehend von Lösung 1 : 10)	7,3	4,85	3,3	2,4	1,6	1,2
Unterschiede	— 4 pCt.	gleich gesetzt	+ 6 pCt.	+ 16 pCt.	+ 31 pCt.	+ 41 pCt.

Hier nehmen die Abweichungen einen Anstieg von — 4 pCt. bei den stärksten bis zu + 41 pCt. bei den schwächsten Lösungen, mit einer Regelmässigkeit, aus der man vermuthen kann, dass der Anstieg gesetzmässig ist. Aber der Spielraum, innerhalb dessen eine sehr gute Bewerthung stattfindet, ist hier grösser als er ohne jene Ausschaltungen war. Denn es finden sich vom Valor 7,3 bis zu 3,3 nur Fehler von — 4 pCt. bis zu + 6 pCt., die nicht ins Gewicht fallen. Innerhalb dieser Breite von den höchsten vorkommenden Werthen bis herab zu $^2/_3$ des Werthes der titrirten Blätter liegen ja nun die meisten Werthe, die beim Vergleich mit den titrirten Blättern in Betracht kommen. Also wird diese Art der Valorberechnung nicht nur bei allen denjenigen Blätterproben ausreichen, die frischgetrocknet zur Herstellung der titrirten Blätter dienen sollen, sondern ebenso auch bei den nachträglichen Prüfungen zur Controle der Vollwerthigkeit. Das Mitberechnen aller Reactionszeiten gilt natürlich nur so weit, als überhaupt einwandfreie Kammerstillstände beobachtet werden können, d. h. etwa bis zur 30., höchstens 35. Minute. Ausserdem muss die Beobachtung bei der unbekannten Probe und dem Testobjekt natürlich ganz gleichartig sein. Wenn Einzelheiten in dieser Hinsicht noch festgelegt sein werden, so dürfte die Methode allen Ansprüchen genügen. Denn sie wird hiernach geeignet bleiben, in verhältnissmässig kurzer Zeit und mit geringem Thierverbrauch zuverlässige Auskunft darüber zu geben, ob eine Blätterprobe zwischen V = 3,3 und 7,3 liegt und wie hoch ihr Werth innerhalb dieses Intervalls ist. Nur bei den geringeren Werthen unterhalb 3,3 reicht die Methode nicht aus, weil mit ihr diese Werthe eben nicht gering genug gefunden werden, als Folge davon, dass bei schwächeren Lösungen die Reactionszeiten zwar steigen, aber nicht genug steigen. — Will man bei einer sehr schwachen Sorte den Werth genau feststellen, so muss die Methode der Auffindung der Mindestdosis herangezogen werden.

Wenn man auf Grund der Tabellen A. und B. die Blätter mit dem Gitalin vergleicht, so findet man, dass sie sich in zweifacher Hinsicht unterscheiden. Zunächst steigt beim Gitalin zwischen den Lösungen 1:600 und 1:4000 der Valor bei Benutzung der stärksten Injections-

mengen von etwa 4500 auf 6300, d. h. nur um ca. 30 pCt., bei den Blättern aber zwischen den Lösungen 1:6,6 und 1:40 von 32 auf 68, d h. um mehr als 100 pCt. Dadurch kommt es, dass auf dem Diagramm der Blätter die Anfänge der Linien links weiter auseinander liegen. — Wenn man andererseits den Anstieg der Werthe von der grössten zur kleinsten Injectionsmenge vergleicht, wobei man besser die etwas unregelmässigen letzten Verdünnungen fortlässt, wie ich es in Tabelle 13 gethan habe, so sieht man, dass der Valor beim Gitalin um

Tabelle 13.

Gitalin			Folia Digit. titr.		
Lösung	Valor		Lösung	Valor	
	bei der grössten Injectionsmenge	bei der kleinsten Injectionsmenge		bei der grössten Injectionsmenge	bei der kleinsten Injectionsmenge
1 : 600	4560	10 680	1 : 6,6	32	61
1 : 1000	4500	11 500	1 : 10	43	53
1 : 1500	5250	11 400	1 : 15	51	59
1 : 2000	6800	11 600	1 : 20	58	54
1 : 3000	6300	10 800	1 : 30	63	63
Durchschnitt	5482	11 196	Durchschnitt	49	58
Zunahme um 104 pCt.			Zunahme um 18 pCt.		

über 100 pCt. zunimmt, bei den Blättern aber nur um 18 pCt. Das bedeutet: die Ausnutzung des Giftes aus den grösseren Injectionsmengen ist beim Gitalin nur halb so gut wie bei den kleinen Injectionsmengen; beim Blätterinfus aber ist die Ausnutzung aus den grossen Injectionsmengen fast eben so gut wie aus den kleineren. Dieses günstigere Verhalten bei der Resorption kann nur die Folge davon sein, dass in den Blättern nichtspecifische Stoffe mithelfen. Auf dem Diagramm der Blätter spricht sich das aus durch den schon erwähnten fast horizontalen Verlauf der Curven; und dieser zeigt sich besonders deutlich, wenn man die zufälligen Unregelmässigkeiten der Linien abschleift, wie es in Tabelle 14 (Tafel XII) geschehen ist.

Als kleinste Blättermenge, die noch pro 1 g Froschgewicht ausreichte, um den typischen Kammerstillstand zu bewirken, wurde bei der vorliegenden Reihe 0,33 mg beobachtet, und zwar bei der Lösung 1:10. Aber da dieser Fall doch vereinzelt stand, möchte ich nicht diese Zahl als sicher annehmen, sondern als Mindestmenge 0,5 mg oder etwas weniger betrachten, weil letztere Zahl bei der Injection von $^1/_{200}$ der Lösung 1:10 noch gruppenweise wirksam war. Es entspricht das den bisherigen Annahmen; denn bei dem Valor 5,0, den die titrirten Blätter zuerst im Jahre 1903 hatten, war die zum Kammerstillstand nöthige Menge von mir und anderen Untersuchern zu 0,04 g bei 100 g Folia Git. oder zu 0,4 mg für 1 g Froschgewicht bestimmt worden. Bei Valor 4,0 ist die entsprechende Mindestdosis = 0,5 mg für 1 g Froschgewicht. Wahrscheinlich wäre bei der Injection von $^1/_{250}$ Froschgewicht noch als Gruppenerscheinung die Dosis 4,5 mg herausgekommen.



Wenn man vom Gitalin und den titrirten Blättern die Mindestdosen pro 1 g Froschgewicht nebeneinander stellt, d. h. 0,002 neben 0,500 mg, so hat ein Theil Gitalin ebenso stark gewirkt wie $^{500}/_{2} = 250$ Theile der Blätter; oder die Blätter wirkten so stark wie eine Gitalinlösung von 0,4 pCt. Nun sagt Kraft[1]): „Die Ausbeute des Gitalins beträgt circa 0,7 pM.“ = 0,07 pCt. (Nb. er untersuchte keine titrirten, sondern „ausschliesslich electe Blätter“ von C. & L.; aber diese pflegen nahezu denselben Werth zu haben wie die titrirten.) Wenn man nun voraussetzt, dass ihm bei der Gewinnung des Gitalins die Hälfte der in den Blättern vorhanden gewesenen Glykoside verloren gegangen sei, was gewiss zuviel gerechnet ist, so hätten die Blätter 0,14 pCt. Gitalin enthalten. Wenn man dazu noch das Reindigitoxin, das nur $^{1}/_{5}$ der Gitalinmenge, also vielleicht 0,03 pCt. beträgt, aber wahrscheinlich etwas stärker wirkt, hinzufügt mit einer Wirkung, die = 0,06 pCt. Gitalin wäre, so dürften die Blätter im Ganzen eine Substanz von der Stärke des Gitalins zu etwa 0,2 pCt. enthalten, hochgerechnet. Sie haben aber im Infus (also wahrscheinlich sogar ohne das Reindigitoxin) gewirkt als ob sie 0,4 pCt. Gitalin enthielten. — Woher kann die um mindestens das Doppelte verstärkte Wirkung kommen? — Da sonstige wirksame Glykoside in den Blättern nicht enthalten sind, so bleibt auch hier keine andere Erklärung übrig, als dass gewisse, an sich nicht digitalisartig wirkende Stoffe durch ihre Anwesenheit in den Blättern und im Infus die Wirkung des Gitalins so merklich erhöht haben. Auf die Mitwirkung dieser Stoffe stösst man eben bei jeder quantitativen Betrachtung der Blätterwirkung.

c) Digitalinum verum.

Bei der Prüfung des Gitalins und der Blätter war es von Anfang an meine Absicht, daneben noch ein drittes Präparat ebenso systematisch zu untersuchen, soweit es in der verfügbaren Zeit möglich war. Ich nahm dazu das Digitalinum verum (Kiliani). Nachdem Weis von der übermässigen Empfindlichkeit der Temporarien gegen dieses Präparat berichtet hatte[2]), lag mir daran, eine so auffallende Angabe nachzuprüfen. Die Firma C. F. Boehringer & Söhne (Mannheim) überliess mir freundlichst eine kleine Probe ihres Digitalins. Ich löste davon 0,01 in 10,0 Wasser, welches 5 pCt. Spiritus enthielt, also = 1:1000 und stellte aus dieser Stammlösung durch weiteren Zusatz von Wasser die Verdünnungen her. Alle Lösungen waren völlig klar. Weil ich nur eine beschränkte Zahl von Versuchen ausführen konnte, so wollte ich ausser der Stammlösung, als der stärksten, nur noch drei Lösungen untersuchen, nämlich als untere Grenze die schwächste und dazwischen noch zwei mittlere. Es zeigte sich sogleich bei der Prüfung von 1:6000, dass dies ungefähr die schwächste brauchbare Verdünnung war. Deswegen nahm ich als mittlere Lösungen 1:2000 und 1:4000. Alles im Allgemeinen über die Thiere und die Versuche in den vorigen Ab-

1) Arch. der Pharmazie. 1912. Bd. 250. S. 130.

2) In „Das österr. Sanitätswesen“. 30. Mai 1912. No. 22; im Sep.-Abdr. auf S. 13, 36 u. 38.



schnitten Gesagte gilt natürlich auch hier. Die Ergebnisse sind zusammengestellt in Tabelle C. — Es geht daraus hervor, dass auch eine stärkere Lösung als 1:1000 nicht angebracht gewesen wäre, weil von dieser schon $^1/_{300}$ Froschgewicht nicht jedesmal den Kammerstillstand bewirkte.

Das Diagramm der Werthe V ist in Tabelle 15, Tafel XII, gegeben. Nach Ausgleich der offenbar zufälligen Unregelmässigkeiten entsteht das berichtigte Diagramm in Tabelle 16, Tafel XII, das im raschen Anstieg seiner Linien eine grosse Aehnlichkeit mit dem des Gitalins (Tabelle 9) zeigt.

Was nun die Empfindlichkeit der Frösche gegen das Digitalinum verum betrifft, so lehrt die Tabelle C, dass die Mindestgabe, die noch einen typischen Kammerstillstand bewirkte, mit 0,0023 mg erzielt wurde bei $^1/_{200}$ Injection von 1:2000. Weil aber die niedrigsten Dosen, die als Gruppenerscheinung noch Stillstände hervorriefen, bei 0,0031 mg pro Gramm Froschgewicht lagen, so würde man als regelmässige Minimaldosis wohl nicht weniger als 0,0025 mg betrachten können. Als bestimmtes Maass der Wirkungsstärke möchte ich diese Zahl noch nicht ansehen, weil die Reactionsfähigkeit der Thiere bei der Injection der kleinsten Dosen hier aus den angegebenen Gründen (Thiermangel) nicht ausreichend controlirt werden konnte. Ich halte es für möglich, dass sich bei geeigneter Versuchsanordnung auch noch eine etwas höhere, vielleicht der des Gitalins gleiche Wirkungsstärke ergeben könnte. Aber von einer extremen Ueberempfindlichkeit der Temporarien gegen das Digitalin wird man kaum sprechen können.

Weis verbindet mit seiner Angabe von der Ueberempfindlichkeit der Temporarien gegen das Digitalin eine Empfehlung der Esculenten, die er als Versuchsthiere für brauchbarer hält. Er glaubt, an diesen eine um 50 mal geringere Empfindlichkeit gegen Digitalinum Kiliani beobachtet zu haben. Man schätzt aber doch ein sehr empfindliches Reagens höher als ein schwer ansprechendes. Schon seit vielen Jahren sind die Temporarien (besonders von Schmiedeberg) zu Digitalisversuchen für geeigneter gehalten worden. Dem entsprachen auch meine eigenen Beobachtungen, und zwar fand ich früher, dass die Reactionsfähigkeit der Esculenten bei meiner Methode ungefähr dreimal geringer war als die der Temporarien. Nun habe ich jetzt am 28. Februar noch mit der Lösung von Digitalinum verum 1:1000, abwechselnd mit einigen der an Temporarien angestellten Versuche, auch fünf gesunde Esculenten geprüft. Das Resultat ist in Tabelle 17 wiedergegeben. Die Thiere waren in Bonn zu gleicher Zeit mit den Temporarien gefangen worden und 11 Tage vor der Untersuchung bei mir eingetroffen, auch nachher in jeder Beziehung unter denselben Verhältnissen gehalten worden wie die gleichzeitig untersuchten Temporarien.

Es ist aus dieser Untersuchung zu vermuthen, dass die regelmässige Mindestgabe pro Gramm F. G. 0,0170 mg betrug. Das wäre also etwa das Siebenfache wie bei den Temporarien. Ganz genau lässt es sich bei der geringen Neigung der Esculenten zu scharf markirten systolischen Stillständen schwer feststellen. Jedenfalls sieht man, dass Weis auch den Unterschied zwischen den beiden Froscharten bedeutend überschätzt hat.

Tabelle 17. **Esculenten mit Digitalinum verum.**

Geschlecht	Herzschläge vor der Injection	Gewicht	Lösung	Injicirte Flüssigkeit		Milligramm pro g F. G.	Kammerstillstand nach Minuten
				relativ zum F.G.	absolut		
w.	47	20,5	1 : 1000 mit 5 proc. Spir.	$^1/_{30}$	0,7	0,034	15 (in halber Diastole)
m.	51	27	do.	$^1/_{30}$	0,9	0,033	26 do.
w.	48	30	do.	$^1/_{40}$	0,8	0,026	13 (gut)
w.	45	20	do.	$^1/_{60}$	0,35	0,017	32 (in halber Diastole)
m.	46	29	do.	$^1/_{60}$	0,5	0,017	nach 2 Std. noch nicht

d) Bemerkungen zur Resorption.

Bezüglich der Resorption möchte ich hier nochmals auf die Einspritzung in die Lymphsäcke der Oberschenkel hinweisen. Wenn man die Injection am ungefesselten Thier vornimmt, so ist ja freilich die Wahl des Brust-Bauchsackes mit Injection vom Maul her das Zweckmässigste, wie kürzlich auch Hartung (l. c.) ausgeführt hat. Aber wenn man die Thiere nach Fesselung und Fensterung untersucht, so sind jedenfalls die Lymphsäcke nur an den Oberschenkeln gut erreichbar; auch glaube ich, dass sie in der Grösse der resorbirenden Fläche dem Bauchsack nichts nachgeben. Wie gut sie resorbiren, das zeigen die hier in Tabelle A, B und C mitgetheilten Versuche mit ihren oft so kurzen Reactionszeiten.

Freilich darf man allein aus dem schnellen Verschwinden der Flüssigkeit aus den Lymphsäcken noch nicht schliessen, dass damit auch alle in der Flüssigkeit gelöst gewesenen Bestandtheile schon in den Blutkreislauf aufgenommen seien. Ueber diese Seite der Resorption aus den Froschlymphsäcken weiss man leider noch zu wenig.

Die Möglichkeit, die man heute noch nicht von der Hand weisen kann, dass Temporarienstämme aus verschiedenen Gegenden sich bezüglich der Resorption ungleich verhalten könnten, hat in meinen Versuchen mit Thieren aus verschiedenen Gegenden Deutschlands keine Stütze gefunden. Es handelte sich allerdings immer nur um Gegenden von geringer Höhe über dem Meer. Um so interessanter wäre es gewesen, der von Weis angedeuteten Vermuthung nachzugehen, ob die von ihm in Wien untersuchten, vielleicht in höher liegenden Gegenden gefangenen Thiere langsamer resorbirten. Ich habe mich deshalb im Februar wegen Beschaffung dortiger Frösche brieflich an den Vorstand des Wiener pharmakologischen Instituts gewandt, bin aber leider ohne Antwort geblieben.

e) Ist absoluter Alkohol bei der Extraction von Digitalisblättern zweckmässig?

Wie ich oben mitgetheilt habe, waren Sharp und Branson nach gründlichen Versuchen an mehreren Proben zu dem Ergebniss gelangt, dass stärkerer (90 proc.) Alkohol eine schwächere Digitalistinctur ergiebt als schwächerer (60 proc.) Alkohol. Damit stimmten Versuche von Weis nicht überein. Dieser hatte drei Tincturen mit verschieden starkem Alkohol hergestellt und an Esculenten sowie Temporarien geprüft. In



Tabelle 18 stelle ich die von ihm an Temporarien gewonnenen Zahlen zusammen, da nur diese mit meinen Zahlen vergleichbar sind.

Tabelle 18. Versuche von Weis an Temporarien im Januar 1912.

Tinctur aus Fol. Digit. titr. mit	Mindestdose pro Gramm F. G. ccm	Nummer der Tabelle bei Weis
50 proc. Alkohol (bereitet anscheinend im Juni 1911)	0,0055	XXIII
70 proc. Alkohol (bereitet im November 1911) . . .	0,0032	XXI
99 proc. Alkohol, vielstündig im Extractionsapparat erschöpft, bis der Alkohol farblos ablief . . .	0,0018	XXVIII

Zum Zwecke der Untersuchung waren die Tincturen von ihm in die Form einer Lösung von 25 pCt. Alkohol gebracht worden. Aus seinen Befunden hat der Autor geschlossen, dass eine durch völlige Erschöpfung der Drogue mittelst absoluten Alkohols hergestellte Tinctur den besten Werth ergäbe, und dass man darum auch nur solche Auszüge, die auf demselben Wege gewonnen seien, bei der Werthung von Digitalisblättern benutzen solle.

Mir selbst schien es wahrscheinlicher, dass zwei Tincturen, von denen die eine mit absolutem, die andere mit 70 proc. Alkohol bereitet wäre, einander an Wirkung ungefähr gleich sein würden. Denn wenn in der stark alkoholischen zwar mehr von den Glykosiden selbst vorhanden war, so mussten in der anderen die zur Erhöhung der Wirkung führenden wasserlöslichen Stoffe mehr vertreten sein. Um das thatsächliche Verhalten kennen zu lernen, liess ich von Herrn Apotheker Gather, hier, aus Fol. Digit. titr. eine Tinctur (D) nach dem Deutschen Arzneibuch mit ca. 70 proc. Alkohol herstellen; eine andere wurde aus demselben Glase mit absolutem Alkohol im Extractionsapparat bis zum völlig farblosen Abfliessen bereitet (E). Die erhaltene erste Tinctur (10 : 100) sah in normaler Weise dunkelbraun aus, während die andere (10 : ca. 140) viel heller und von prachtvoll smaragdgrüner Farbe war. Beide wurden vorsichtig eingedunstet und ihr Rückstand mit je 100 ccm 25 proc. Alkohol aufgenommen. Auch jetzt war die Lösung von D wieder merklich dunkler als die von E. Die Prüfung am 18. und 21. März hatte das Ergebniss, wie es die Tabelle 19 zeigt.

Es wurden immer je zwei Thiere, eins mit der einen und eins mit der anderen Lösung neben einander untersucht, so dass die Verhältnisse beiderseits aufs Genaueste gleich waren. Ich begann mit der vierfachen Verdünnung, konnte aber zu meinem Erstaunen am ersten Tag mit der Lösung E kein brauchbares Resultat bekommen: Die ersten Thiere hatten nach 2 Stunden noch denselben raschen regelmässigen Herzschlag wie vor der Injection, und auch die etwas stärkeren Injectionen brachten nur vorübergehende Peristaltik. Erst am zweiten Tag wurden bei den letzten Thieren die typischen Stillstände erreicht. Während von der Lösung D eine Mindestdose von etwa 0,004 ccm pro Gramm F. G. genügte, war von der Lösung E zum gleichen Erfolg 0,012, d. h. das Dreifache erforderlich.



Tabelle 19.

Geschlecht	Herzschläge vor d. Injection	Gewicht der Fr. = p	Lösung, aus der Tinctur von	Injicirte Menge relativ zum F. G.	Injicirte Menge absolut = d	Stammlösung ccm pro g F. G.	Stillstand nach Min. = t	Valor
m.	54	41	70 proc.	$^1/_{100}$	0,42	0,0025	(∞)	—
w.	64	50	Alkohol	$^1/_{80}$	0,6	0,0030	(∞)	—
m.	62	46	hergestellt	$^1/_{80}$	0,6	0,0032	(∞)	—
w.	64	36,4	= D	$^1/_{60}$	0,61	0,0041	21	2,7 × 4 = 10,8
w.	56	31	verdünnt	$^1/_{60}$	0,53	0,0042	26	2,2 × 4 = 8,8
w.	67	29,4	auf das	$^1/_{50}$	0,6	0,0050	16	3,0 × 4 = 12,0 } = 10,0
m.	60	43	4 fache	$^1/_{50}$	0,85	0,0050	25;	2,0 × 4 = 8,0
m.	52	43	Volumen	$^1/_{40}$	1,1	0,0064	14	2,7 × 4 = 10,8
w.	60	42,5	99 proc. Alkohol hergestellt = E	$^1/_{100}$	0,43	0,0025	∞	—
w.	60	48	verdünnt auf	$^1/_{80}$	0,6	0,0030	∞	—
m.	62	35	das 4 fache	$^1/_{80}$	0,43	0,0030	∞	—
m.	60	34		$^1/_{60}$	0,6	0,0044	(∞)	—
m.	60	32	verdünnt	$^1/_{50}$	0,64	0,0065	(∞)	—
m.	54	31	auf das	$^1/_{50}$	0,6	0,0065	(∞)	—
m.	62	48	3 fache	$^1/_{40}$	1,2	0,0083	(∞)	—
m.	58	33	verdünnt	$^1/_{50}$	0,66	0,0100	(∞)	—
m.	55	21	auf das	$^1/_{40}$	0,52	0,0123	(∞)	—
w.	51	47	2 fache	$^1/_{40}$	1,2	0,0127	36	1,9 × 2 = 3,8 } = 3,3
w.	60	40,5		$^1/_{40}$	1,0	0,0123	29	1,4 × 2 = 2,8

Nun wollte ich doch die Probe auf das Exempel machen und zu erfahren suchen, wie viel die Pressrückstände der Auszüge noch an wirksamer Substanz enthielten. Weis hatte dies nur bei der mit absolutem Alkohol bereiteten Tinctur gethan, aber dabei den Rückstand ausgekocht, wodurch ja die Wirksamkeit vermindert wird, sodann nur an einem Tier und überdies nur an einer Esculenta geprüft, mit negativem Erfolg. Ich liess in der Apotheke aus den Rückständen der beiden Tincturen je ein wässriges Infus zu 100 ccm bereiten. Jedes dieser Infuse wurde neben einem normalen 10 proc. Infus. Fol. Digit. titr. an Temporarien geprüft, wobei die Frösche eine gleichmässige Reaction zeigten. Die Infuse der beiden Rückstände lieferten die Tabelle 20.

Tabelle 20.

Geschlecht	Herzschläge vor der Injection	Gewicht der Fr. = p	Infus 1 : 10 aus	Injicirte Menge relativ zum F. G.	Injicirte Menge absolut = d	ccm pro g F. G.	Stillstand nach Minuten = t	Valor
m.	63	44	dem Rückstand der	$^1/_{40}$	1,1	0,0250	33	1,2
w.	43	33	mit 99 proc. Alkohol	$^1/_{35}$	0,9	0,0272	36	1,0
m.	48	35,5	extrahirten Fol.	$^1/_{35}$	1,0	0,0280	19	1,8
m.	56	46,5	Dig. titr.	$^1/_{30}$	1,5	0,0320	23	1,3
m.	54	31		$^1/_{40}$	0,8	0,0260	∞	—
w.	45	40	dem Rückstand der	$^1/_{35}$	1,1	0,0275	∞	—
m.	53	33	mit 70 proc. Alkohol	$^1/_{30}$	1,1	0,0330	(∞)	—
m.	58	30	extrahirten Fol.	$^1/_{30}$	1,0	0,0330	(∞)	—
m.	66	49	Dig. titr.	$^1/_{30}$	1,6	0,0330	(∞)	—
w.	48	23		$^1/_{30}$	0,8	0,0350	34	0,8

Aus den Tabellen 19 und 20 muss man unbedingt schliessen: Die Ansicht, dass mit absolutem Alkohol am meisten extrahirt werden

kann, ist falsch. Bei Benutzung des 70 proc. Alkohols bleibt nur wenig an wirksamer Substanz in den Blättern zurück, während bei Benutzung absoluten Alkohols die Menge des Zurückbleibenden mindestens doppelt so gross ist.

Eine Nebeneinanderstellung meiner am 10 proc. Infus und an der normalen 10 proc. Tinctur erhaltenen Werthe zeigt, dass im Infus 0,5 mg, in der Tinctur 0,4 mg der titrirten Blätter nöthig waren, um pro Gramm F. G. noch sicher den Herzstillstand zu erzielen. Das Verhältniss entspricht gut der bisherigen Bewertung, der zu Folge ein 10 proc. Infus den Valor 4,0 oder etwas mehr, dagegen die Tinctur den Valor 5,0 oder etwas mehr besitzt. Wenn man davon ausgeht, dass mein 10 proc. Infus etwa 74 pCt. der wirksamen Bestandtheile enthält[1]), so würde die frisch bereitete Tinctur etwa $^5/_4$ mal so viel, das ist 92 pCt., enthalten.

Was das Verhältniss der beiden untersuchten Tincturen zu einander betrifft, so scheint mir der gefundene Unterschied etwas zu gross zu sein; denn bei der mit absolutem Alkohol bereiteten Tinctur wären vielleicht noch Unterschiede je nach der Art der Herstellung zu finden. So könnte wohl ein Endwerth von 0,010 oder gar 0,008 herauskommen. Das wäre also immer noch die halbe Stärke von derjenigen der alkoholschwächeren Tinctur. Ob man zur physiologischen Prüfung beim einfachen Infus bleiben oder die Extraction mit 70 proc. Alkohol vorziehen soll, wird von der künftigen Beantwortung der Frage abhängen, ob das quantitative Verhältnis des Gitalins zum Reindigitoxin in den Blättern ziemlich gleich bleibt oder merklich schwankt. Jedenfalls ist die Benutzung des absoluten Alkohols abzulehnen.

f) Zur Bewerthung cultivirter Blätter.

Während man in den meisten Staaten bisher den Gebrauch cultivirter Digitalisblätter missbilligt hat, weil sie im Allgemeinen von geringerer Stärke als die wildgewachsenen gefunden worden sind, verlangt die niederländische Pharmkaopoe seit längerer Zeit gerade die cultivirten. Der Grund dazu liegt wohl darin, dass in Holland die Digitalis nur wenig wild wächst. Um nun die Verhältnisse zu bessern, hat die Niederländische Gesellschaft zur Förderung der Pharmacie[2]) eine Digitalis-Strophanthus-Commission ernannt unter dem Vorsitz von Professor van der Wielen. Und diese Commission hat im vorigen Sommer beschlossen, dass im September 1913 die ganze Ernte einer bei Nordwijk gelegenen Digitalispflanzung gesammelt, an einer Centralstelle getrocknet, gepulvert und auf ihren Gehalt chemisch sowie physiologisch geprüft werden solle, wobei die physiologische Prüfung von Professor **Ruitinga** übernommen worden ist. Dann soll das Ergebniss als „Pulvis foliorum digitalis titratus Amsterdam" an die zum dortigen Bezirk gehörigen Apotheker in Flaschen mit Kalkverschluss abgegeben werden[3]). Man

---

1) Arch. d. Pharm. 1911. Bd. 249. S. 328.

2) Nederlandsche Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie.

3) Pharmaceut. Weekblad von Nederland. 1912. No. 26 u. 28. S. 603, 604 u. 658, 659.



muss diesem Vorgehen durchaus Anerkennung entgegenbringen, da es auf jeden Fall in jenem Bezirk eine grössere Gleichmässigkeit, vermuthlich auch Erhöhung der durchschnittlichen Digitalisstärke herbeiführen und ausserdem die Frage der physiologischen Digitaliseinstellung fördern wird. Wenn das auf diesem Wege erzielte Blätterpulver auch unserem titrirten Pulver nicht gleichwerthig sein sollte, so würden die gemachten Erfahrungen doch gewiss einen wichtigen Schritt zur späteren Erreichung gleichmässig starker Blätter in Holland bedeuten.

Wie ich oben (I c) mitgetheilt habe, hatte Hale ein paar einjährige Blätterproben aus Culturen recht gut gefunden, allerdings nur gegenüber einer englischen Testprobe, die selbst zu schwach war. Da ich bisher von cultivirten Blättern nur zweijährige untersucht hatte, so entnahm ich hier am 27. September 1912 mit Erlaubniss der Stadtgärtnerei von einem nur mit Digitalis bestandenen Stück des zu Culturzwecken benutzten Theils des hiesigen früheren Friedhofs eine grössere Anzahl tadellos entwickelter einjähriger Digitalisblätter, trocknete sie sofort scharf und prüfte sie am 5. October. Sie zeigten höchstens $^3/_4$ des Werthes der gleichzeitig geprüften titrirten Blätter. Obgleich eine einzelne Probe noch keine allgemeine Beweiskraft besitzt, so entspricht dieser Befund doch den früheren Erfahrungen, die eben besagen, dass cultivirte Blätter nicht vollwerthig sind. Jedenfalls darf man dem Ergebniss des geplanten Vorgehens in Holland mit Interesse entgegensehen, gleichviel ob dort ein- oder zweijährige cultivirte Blätter bevorzugt werden.

g) Die Einstellung der Thiere.

Eine wichtige Aufgabe bei der physiologischen Digitalisprüfung besteht darin, für eine gute Reactionsfähigkeit der benutzten Frösche zu sorgen, deshalb muss ich zum Schluss noch hierzu Einiges bemerken.

Die Controle über die Reactionsfähigkeit hat dadurch zu geschehen, dass neben dem unbekannten Präparat auch immer ein anderes von bekanntem Wirkungswerth, das Testpräparat, gleichzeitig geprüft wird. Die für beide Präparate benutzten Thiergruppen müssen in jeder Hinsicht gleichartig gewählt und unter denselben äusseren Bedingungen geprüft werden! Wenn dabei das Testpräparat seinen normalen Werth zeigt, so betrachtet man die Reaction der Thiere als gut.

Als ich in den ersten Jahren meine Untersuchungen nur an einigen Sommertagen ausführte, bemerkte ich von Schwankungen in der Reactionsfähigkeit noch nichts. Erst als die Zahl meiner Versuche zunahm, wurden Einflüsse erkennbar, die die Reactionsfähigkeit herabsetzten oder erhöhten. Die Darstellung, die ich im Frühjahr 1910 von meiner Methode gegeben habe[1]), bringt in den Abschnitten 1, 4, 5 und 7 Hinweise auf verschiedene Punkte, deren Beachtung nothwendig ist. Ich freute mich damals besonders, dass es möglich geworden war, mit Hülfe von Temperaturregelungen die Thiere auch in der kühlen Jahreszeit zu guten Reactionen zu zwingen. Was ich über die Aufbewahrung im Keller, über eine im Winter 20—24 Stunden vor der Untersuchung beginnende

1) Arch. der Pharmazie. Bd. 248. H. 5.



Gewöhnung an die geeignete Zimmertemperatur, schliesslich über die Wärmeeinwirkung kurz vor und während des Versuchs angegeben habe, hat sich mir in den folgenden drei Wintern zum allergrössten Theile bewährt. Auf die Verhältnisse in der warmen Jahreszeit war ich damals weniger eingegangen, weil meinen bis dahin gemachten Erfahrungen gemäss das Untersuchen im Sommer weniger schwierig zu sein schien. Sogleich aber brachten die darauf folgenden Sommer merkliche Abweichungen. Diese möchte ich hier mittheilen.

Vorher muss ich allgemein betonen, dass es unmöglich ist, mit irgend welchen constanten Bedingungen, z. B. einer gleich hohen Temperatur, die gleichmässige Reactionsfähigkeit dauernd zu erzielen. Das ist im günstigsten Falle nur einige Wochen lang möglich. Seitdem ich grundsätzlich neben jedem unbekannten Präparat auch eine Testprobe mitprüfe, d. h. seit Herbst 1910, habe ich solche angenehmen Reihen zwar noch in jedem Sommer und Winter erlebt; aber bei jeder Reihe sind die Bedingungen etwas anders als bei der nächsten. Es ist also nicht die Aufgabe des Untersuchers, einen bestimmten Modus herauszufinden und diesen dann streng schematisch beizubehalten. Jeder Untersucher muss mit Hülfe einer Testprobe seine Befunde fortlaufend controliren, um sich den örtlich und zeitlich wechselnden Verhältnissen anzupassen! Ich habe bisher zur Controle die Folia Dig. titr. benutzt. Wenn deren Prüfung an fünf Thieren einmal ausnahmsweise z. B. einen 10—15 pCt. zu niedrigen Werth ergab, so wurde dem daneben gefundenen Werth des unbekannten Präparates 10—15 pCt. hinzugerechnet; beim zu hohen Ergebniss am Testpräparat wurde entsprechend abgezogen. (Die Correctur ist natürlich nur approximativ, dürfte aber ihren Zweck erfüllen.) Am nächsten Tage wurde dann die Reaction der Thiere durch geeignete Maassnahmen erhöht oder vermindert.

Als regelnde Maassnahmen dienen im Winter mit Zuverlässigkeit: Der längere oder kürzere Aufenthalt in der Zimmertemperatur neben dem Thermometer und die stärkere oder geringere Erwärmung des Zimmers bezw. des Wärmekastens. Hiervon ist die Vorbereitung durch die Dauer des Zimmeraufenthaltes und der dabei einwirkende Wärmegrad am einflussreichsten; die kurzdauernde Temperaturregelung des Kastens bildet nur eine Ergänzung und kann für sich allein nicht helfen. Für manche Autoren kann durch die zu kurze bezw. zu geringe Erwärmung der Thiere vor der Untersuchung jeder Erfolg vereitelt worden sein. Ueberdies ist vielleicht manchmal die Vermischung der Laboratoriumsluft mit den von chemischen Versuchen herrührenden Verbrennungsgasen und die Trockenheit der central geheizten Luft von ungünstigem Einfluss gewesen.

In einem Aufsatz von K. Brandenburg und P. Hoffmann (Berlin) über das Elektrocardiogramm und die negative Schwankung des Froschherzens im Stadium schwacher Digitalisvergiftung[1]) wird gesagt, es sei „nicht überflüssig zu bemerken, dass die tödtliche Dosis bei den Fröschen verschiedener Herkunft und Jahreszeit und verschiedener Aufbewahrungs-

1) Berl. klin. Wochenschr. 1911. S. 1503.

zeit erheblich wechselt. Jede Serie einer bestimmten Sendung von Thieren hat ihre eigene Dosirung. Für vergleichende Untersuchungen muss man diesen Umstand beachten". Dies ist dem Obigen zufolge dahin zu erweitern, dass sogar ein und dieselbe Froschserie in ihrer Reactionsfähigkeit wechselt.

Ohne Zweifel spielen meteorologische Verhältnisse eine Rolle, die aber wohl nur zum Theil in Regeln gefasst werden können. Als ganz sicher habe ich den nachtheiligen Einfluss schwüler Gewitterluft beobachtet. Mehrmals konnte ich an solchen Tagen mit keiner Variation ein klares Ergebniss gewinnen. Denn obgleich dann die Peristaltik ebenso früh wie sonst beginnt, nehmen die Systolen nicht mit der gewohnten Regelmässigkeit an Stärke zu; der diastolische Typus der Herzaction wiegt vor und eine unregelmässige Verspätung des Stillstandes ist die Folge. Wenn man an einem solchen Tage die Versuche aufgegeben hat, wird man gewöhnlich am nächsten Tag bei frischerer Witterung durch die viel lebhaftere Reaction der Thiere entschädigt.

Als besondere Beobachtungen möchte ich Folgendes anfügen: Ende Juni und Anfangs Juli 1910 war es hier so kalt, dass die Thiere nur wenig über 30 Herzschläge in der Minute und eine ganz schlechte Reaction zeigten. Diese wurde sofort gut, als ich ohne Rücksicht auf den Kalender den Ofen und Wärmkasten heizte.

Umgekehrt gab es im Sommer 1911, nachdem ich im Anfang der ungewöhnlichen Hitzeperiode eine grössere Thiersendung erhalten hatte, 4 Wochen hindurch vorzügliche Reactionen. — Bald darauf erhielt ich aber frisch gefangene Thiere, die draussen fast zwei Monate der Dürre ausgesetzt gewesen waren und die nun überdies in den jezt zu warm gewordenen Keller kamen. Diese reagirten erbärmlich, trotz ausreichender Pulsfrequenz. Sie waren gegen künstliche Wärmeeinwirkung ganz abgestumpft (immun). Bei ihnen wäre wahrscheinlich zunächst eine Eiskühlung zweckmässig gewesen, um sie für nachherige Wärmezufuhr wieder empfänglich zu machen. (Leider fehlte es mir damals an Zeit, dies ordnungsmässig zu erproben.) — Nachdem es dann vom 20. September an geregnet hatte, reagirten die im October gefangenen Thiere wieder ausgezeichnet.

Während der nasskalten Witterung im August 1912 musste ich 20 Stunden lang 22 Grad anwenden, wie im Winter, während diese Erwärmung im October wieder zu hoch war und viel zu lebhafte Reactionen hervorrief.

Alles in Allem waren während der letzten Jahre, wenn ich von den wenigen durch die Hitze 1911 geschädigten Thiere absehe, bei etwa $^1/_4$ der Untersuchungen keine besonderen Temperaturmaassnahmen nöthig; aber bei fast $^3/_4$ musste künstliche Erwärmung von verschiedener Dauer und Höhe eintreten, weil eben die Mehrzahl in die kühlen Monate fiel. Das Angeführte wird genügen zur Erläuterung des Satzes, dass zur gleichmässigen „Einstellung der Thiere" ein immer wiederholtes, durch Testprüfungen geleitetes Anpassen an die jeweiligen Verhältnisse nöthig, aber auch erfolgreich ist. — In diesen Dingen liegt wahrscheinlich die Haupterklärung für die zahlreichen irrigen Befunde, von denen zum Beispiel Weis berichtet hat. Denn durch eine Froschbehandlung, die keine controlirte Rücksicht auf die jeweilige Reactionsfähigkeit der Thiere nimmt, können Werthunterschiede um mehrere hundert Procent entstehen, wo keine sein sollten; und umgekehrt können wirklich vorhandene Unterschiede dadurch verborgen bleiben.



Um anhangsweise noch ein Wort über die Esculenten zu sagen, deren Gebrauch Weis empfiehlt, so haben sie gegenüber den Temporarien folgende Nachtheile: Zunächst wird die Injection, falls man sie nicht vom Maul aus vornimmt, durch die dickere Haut sehr erschwert. Sodann macht das relativ dunklere Aussehen des Herzmuskels während der Contractionen die Beobachtung der Phasen schwieriger. Ferner beginnt nach Injectionen am ganzen Thier die Digitaliswirkung zwar ziemlich früh, endet aber mit so bedeutender Verzögerung, dass das Beobachten äusserst ermüdend wird. Und vor Allem bleibt die Herzkammer der Esculenten oft in einer, bei Temporarien kaum vorkommenden theilweisen Systole stehen, bei der man nicht weiss, ob sie überhaupt noch in volle Systole übergehen wird oder nicht. Kurz, der Gebrauch der Esculenten zu Digitalisversuchen am ganzen Thier ist meines Erachtens in keiner Hinsicht zu empfehlen.

III. Folgerungen.

Die einzige amtliche Stelle, die zur Förderung einer physiologischen Prüfung der cardiotonischen Drogen bisher mitgewirkt hat, ist das hygienische Laboratorium der Vereinigten Staaten von Nordamerika. In Deutschland haben wir zwar in praktischer Hinsicht das Beste, was wohl an gleichmässig kräftigen und haltbaren arzneilichen Blättern erreicht werden kann, in den Folia Digitalis titrata[1]). Aber irgend eine öffentliche Maassnahme, die zur Einführung der physiologischen Blätterprüfung (und damit zum Ersatz der officinellen durch die titrirten Blätter) führen könnte, ist noch von keiner Behörde ausgegangen. Die deutschen Aerzte, deren Mehrzahl ja auf der Universität noch nichts von der physiologischen Prüfung hören konnte, brauchen freudig die Specialpräparate, die zum Theil im Auslande aus deutschen Blättern hergestellt und bei uns zu Preisen verkauft werden, die ihren Werth weit übersteigen. Viele Aerzte kennen die titrirten Blätter oder ihre Vorzüge noch nicht. Dementsprechend sind auch die meisten Apotheker Deutschlands noch zufrieden mit den officinellen nicht titrirten Blättern; manche wähnen sogar, dem Verbote entgegen, mit concentrirten aufbewahrten Infusen ein frisch verordnetes Infus guter Blätter ersetzen zu können. Aber die Minderwerthigkeit solcher Verdünnungen oder der aus manchen officinellen Blättern bereiteten Infuse ist es ja gerade, die das Vertrauen des Arztes zu den sonst besten, in der Apotheke bereiteten Digitalisformen untergräbt und ihn jenen Specialitäten zutreibt. Letztere sind ja freilich meistens wenig werth, aber manche davon in ihrer Mangelhaftigkeit doch wenigstens gleichmässig. Wegen dieser ungesunden Verhältnisse wäre gerade in Deutschland die Gewinnung einer Prüfungsvorschrift besonders zu wünschen. Dadurch träten an Stelle der officinellen die titrirten Blätter; und das alte Vertrauen der Aerzte zu ihnen als der natürlichsten, werthvollsten und billigsten aller Digitalisformen würde zurückkehren.

Mein Vorschlag vom Jahre 1906 zu einer Arzneibuchvorschrift hatte auch mit seiner späteren Ergänzung[2]) hinsichtlich der physio-

1) Sie geniessen daher in manchen auswärtigen Staaten hohe Werthschätzung, z.B. in Dänemark. — Vergl. E. H. Madsen, Nyere Auskuelser om Digitalis. Ugeskrift for Laeger. 1913. No. 5.

2) Münch. med. Wochenschr. 1909. No. 13.

logischen Prüfung noch nicht vollkommen sein können. Die systematische Unterlage war noch nicht breit genug. Es war mir zwar möglich, unter Anpassung an die jeweilig wechselnden äusseren Umstände die Prüfungen selbst auszuführen; es war aber noch nicht möglich, alle die zahlreichen, in der Folge sich als naheliegend erweisenden Nebenumstände voraussehend zu berücksichtigen. Auch heute vermag ich nur das Material zu liefern, aus dem eine amtliche Prüfung erwachsen kann. Auf Grund dieses Materials möchte ich nunmehr vorschlagen, dass die Vergleichung der titrirten Digitalisblätter mit einer wässerigen Gitalinlösung an Temporarien zunächst weiter ausgedehnt wird. Eine solche Vergleichung empfiehlt sich dadurch, dass man sich den constanten Maassstab aus dem stets rein erhältlichen chemischen Körper überall herstellen kann.

Wenn man die hier gewonnenen beiderseitigen Werthe vergleicht, so hat man zwar bei den Mindestdosen das Verhältniss 1 : 250. Aber bei den mittleren Injectionsmengen der stärkeren Lösungen ist das Verhältniss im Allgemeinen wie 50 bis 60 zu 5000 bis 6000, d. h. ungefähr = 1 : 100. Die Linien der Reactionszeiten müssen also einander sehr nahe verlaufen. Das zeigt sich besonders, wenn man die Gitalinlösung 1 : 1000 mit dem Infus 1 : 10 vergleicht (Tabelle 21). Die Zahlen sind ja nicht endgültig; aber man würde durch weitere Versuche vermuthlich finden, dass bei den Injectionsmengen von $^1/_{50}$—$^1/_{100}$ F. G. die beiderseitigen Reactionszeiten sich ungefähr decken. Man könnte ja auch andere Lösungen neben einander stellen, z. B. 1 : 1500 neben 1 : 15 oder 1 : 2000 neben 1 : 20. Aber bei dem zuerst gewählten Beispiel scheinen die Verhältnisse doch am günstigsten zu liegen.

Tabelle 21.

bei einer Injectionsmenge von	Reactionszeit in Minuten	
	mit Gitalin 1 : 1000	mit Fol. Dig. titr. 1 : 10
$^1/_{40}$ F. G.	$9^1/_8$ wahrscheinlich etwas zu niedrig, richtiger wohl ca. 10	$9^3/_4$ wahrscheinlich etwas zu hoch, richtiger wohl $9^1/_4$
$^1/_{50}$ F. G.	$11^1/_2$	$10^9/_{14}$
$^1/_{60}$ F. G.	(13 —) 14	13 (— 14)
$^1/_{90}$ F. G.	—	$17^1/_4$
$^1/_{100}$ F. G.	$16^1/_2$	—

Es ist nicht meine Ansicht, dass man die Gitalinlösung zur Prüfung unbekannter Blätter immer heranziehen sollte. Denn dazu haben wir als gegebenes Vergleichsobject die titrirten Blätter. Auch ist deren Infus jedesmal bequemer herzustellen als eine genaue Lösung von Gitalin 0,01 : 10. Aber vorher kann man sein Glas titrirter Blätter am Gitalin prüfen. Wie das zu geschehen hätte, darüber will ich mich hier nicht weiter auslassen. Jeder Untersucher wird seiner Neigung entsprechend vorgehen, dazu aber in den Tabellen A und B wohl Anhaltspunkte finden. Wer dann den einen oder anderen Weg als besonders gut empfehlen will,



wird vorher noch systematische Versuche anstellen müssen. Sobald man sich davon überzeugt hat, welche Wirkungsstärke die titrirten Blätter neben dem Gitalin besitzen, wird man leicht andere Blätter von unbekanntem Werth prüfen können, sofern deren Valor nicht unter 3,3 herabgeht.

Die Voraussetzung für das Gelingen und für die praktische Brauchbarkeit eines solchen Verfahrens ist eben immer, dass der betreffende Untersucher sich selbst eine Uebersicht über die Wirkung der zur ersten Controle dienenden Gitalinlösung und der zur weiteren Controle dienenden titrirten Blätter durch eigene Untersuchungen geschaffen hat. Diese Uebersicht brauchte nicht wie Tabelle A und B eine grössere Zahl von Lösungsmöglichkeiten zu umfassen; sie müsste nur für das Gitalin und für die Blätter je eine Lösung, z. B. 1 : 1000 bezw. 1 : 10, also aus meinen Diagrammen (Tabelle 9, und 14) nur je eine Linie enthalten. Diese müsste aber mit besonderer Sorgfalt gewonnen sein; d. h. es wäre eine möglichst grosse Zahl verschiedener Injectionsmengen zwischen $^1/_{50}$ und $^1/_{100}$ F. G. zu berücksichtigen und jeder dieser Fälle an 5—6 Thieren zu prüfen. Beide Präparate müssten immer gleichzeitig geprüft sein. Dabei wäre auf die Reactionsfähigkeit der Thiere sorgfältig zu achten. Und schliesslich müsste eine solche Versuchsreihe möglichst zu verschiedenen Jahreszeiten wiederholt werden. Kurz, es wäre eine gründliche systematische Vorarbeit zu leisten! Dabei wären alle Erfahrungen zu sichten, die sich auf die wechselnde Reactionsfähigkeit der Frösche und auf die Möglichkeiten ihrer Beeinflussung beziehen. — Am Besten würde diese Vorarbeit an demjenigen Platz und von demjenigen Untersucher geleistet, denen künftig zuerst einmal die Controle der Apotheken-Digitalis übertragen werden soll.

Trotzdem mir selbst die Ausführung dieser Vorschläge recht einfach erscheint, so ist das Vorhandensein gewisser äusserer Schwierigkeiten nicht zu verkennen. Auf jeden Fall würde Derartiges die Zeit von ein paar Jahren beanspruchen. Wenn wir also bei der nächsten Ausgabe des Deutschen Arzneibuchs mit den officinellen Digitalisblättern nicht auf demselben Fleck stehen wollen, wie heute, wobei das Stehenbleiben mit einem bedauerlichen Zurückbleiben hinter anderen Ländern gleichbedeutend wäre, dann müsste bei uns bald Hand angelegt werden. Die zuständige Stelle ist ja das Kaiserliche Gesundheitsamt. Falls in ihm, wie das bei dem Umfang seiner Aufgaben denkbar ist, zur Bearbeitung der physiologischen Digitalisprüfung keine besondere Kraft verfügbar wäre, so müsste letztere anderwärts gesucht werden. Desshalb ist Anfangs auch Geld nöthig. Denn wenn die Untersuchungsstelle ihre Aufgabe erfüllen soll, so müsste sie einem Pharmakologen im Hauptamt mit den nöthigen Hilfskräften unterstellt werden. Die Einrichtung könnte sehr gut einem Institut für experimentelle Therapie angegliedert werden.

Die Untersuchungsstelle würde am Besten den begrenzten Auftrag erhalten, mehrere Digitalisblätterproben, deren Werthe durch scharfes Trocknen unveränderlich gemacht wären, etwa nach den obigen Vorschlägen so lange zu prüfen, bis sich eine genügende Prüfungsvorschrift ergeben hat. Dann wäre die Prüfung der officinellen Blätter, anknüpfend



an die Apothekenrevisionen, der Untersuchungsstelle zu übertragen und die Uebertragung in das Arzneibuch aufzunehmen. Von diesem Zeitpunkt ab wären die Kosten der Einrichtung antheilsweise auf den Consum abzuwälzen, was bei mässiger Erhöhung der Arzneitaxe für Digitalisblätter leicht geschehen könnte. Sobald die Prüfung der Digitalisblätter erreicht wäre, hätte sich das nunmehr leichtere Aufsuchen ähnlicher Prüfungen für die übrigen cardiotonischen Präparate des Arzneibuches anzuschliessen. Und so könnte die Einrichtung aus kleinem Anfang zu einem biologischen Prüfungsinstitut auch für andere Drogen werden, die einer derartigen Aufsicht bedürfen.

Dem Gesagten zu Folge wird das Ergebniss der hier vorgelegten Versuchsreihen jedenfalls dazu dienen, meine Methode der Valorberechnung wieder zu verbessern und zu fördern. Auf keinen Fall kann die Methode ersetzt werden durch die Bestimmung der Mindestdosen. Die Vorzüge und Nachtheile der beiden Gruppen von Methoden möchte ich folgendermaassen abwägen: Eine aus meiner bisherigen Methode in der beschriebenen Weise ohne Ausschaltung von Reactionszeiten zu entwickelnde Methode, die nicht mehr zu bezeichnen wäre als die der mittleren oder kurzen Zeiten, sondern besser als die „Methode der mittleren Dosen“, kann mit verhältnissmässig wenigen (10—12) Fröschen einen zuverlässigen Aufschluss darüber geben, ob eine fragliche Blätterprobe den Valor der Folia titrata besitzt oder wie weit sie ihn übertrifft oder unter ihm bleibt, falls der gefundene Valor nicht unter 3,3 herabgeht. Diese relative Werthprüfung ist für alle praktischen Zwecke und auch für die meisten wissenschaftlichen Fragen völlig ausreichend! Wenn man aber die genauere Werthbestimmung von Proben unterhalb des Valors 3,3 oder überhaupt absolute Zahlen haben will, so müssen diese gesucht werden in Gestalt der Minimaldosen, die pro 1 g gesunder Temporarien bis zum typischen Kammerstillstand als Gruppenerscheinung erfordert werden. Dieser Weg wäre zu bezeichnen als die „Methode der minimalen Dosen“. Ob man dabei 30 Minuten als Zeit zwischen der Injection und der Herzuntersuchung wählt oder eine Stunde oder noch mehr, ist ziemlich gleichgültig. Für diese Methode sind aber, wie schon Haynes (Cambridge) erklärt hat[1]), mindestens 24 Frösche nöthig, davon $^1/_3$, um am Testpräparat fortlaufend die Reaction zu controliren; dazu gehört natürlich auch eine viel längere Arbeitszeit.

Wie leicht gerade bei letzterer Methode kleine Thierzahlen grosse Irrthümer bringen können, zeigt hier die Tabelle C, wo bei der Digitalinlösung 1 : 4000 schon mit den grösseren Injectionsmengen $^1/_{30}$, $^1/_{40}$ und $^1/_{60}$ F. G. bei je einem Thier das Herz nicht mehr zum typischen Stillstand kam, theilweise sogar ohne starke Vergiftungserscheinungen, so dass bei 0,0053 schon der Grenzwerth fälschlich als erreicht scheinen konnte, während er in Wirklichkeit erst bei der Hälfte dieses Werthes lag.

Die hauptsächlichsten Ergebnisse der vorhergehenden Betrachtungen und Versuche seien zusammengefasst in folgende

1) Chemist und Druggist. 31. Juli 1909. p. 215.



Schlusssätze.

1. Zur physiologischen Prüfung von Digitalisblättern sind in Deutschland die braunen Landfrösche (Temporarien) die geeignetsten Thiere. — Die bisherige Annahme, dass der an Temporarien für gleichartige Präparate, z. B. verschiedene Digitalisblätterproben, gefundene Werthunterschied auch beim Menschen gilt, muss als durchaus richtig festgehalten werden (vgl. Cushny, Hale).

2. Weil die Reactionsfähigkeit der Frösche von allerlei äusseren Verhältnissen beeinflusst wird, ist es nöthig, neben der unbekannten Probe auch jedesmal ein Präparat von bekannter und unveränderlicher Stärke zu prüfen. Als Testobject dienen am besten die Folia Digitalis titrata; und zu deren Controle ist das neue Reinproduct Gitalin am meisten zu empfehlen, weil es der wesentliche Träger der specifischen Digitaliswirkung und gut wasserlöslich ist.

3. Es ist danach zu streben, dass die Frösche bei den Versuchen immer eine mittlere Reactionsfähigkeit besitzen. Dies kann dadurch geschehen, dass man während ungeeigneter Zeiten, nämlich im April und Mai als den Monaten nach dem Laichen und im Uebrigen bei Gewitterluft überhaupt keine Versuche vornimmt, ferner dadurch, dass man schon länger vor den Versuchen und nach Bedarf in wechselnder Weise die die Frösche umgebende Temperatur regelt.

4. Die Sätze 1—3 gelten für jede Methode der Untersuchung am ganzen Thier. — Zum praktischen Gebrauch kommen zwei Gruppen von Untersuchungsmethoden in Betracht. Die eine benutzt „mittlere Dosen“ und ermöglicht es, an nur 10—12 Thieren einen ungefähren, aber für alle praktischen und die meisten wissenschaftlichen Zwecke hinreichend genauen Valor der Blätter in der relativ kurzen Zeit von etwa zwei Stunden zu gewinnen, falls dieser Werth nicht geringer ist als V = 3,3. Als gültig sollten hierbei alle diejenigen Versuche gerechnet werden, bei denen der Eintritt des völligen und dauernden Kammerstillstandes genau beobachtet werden kann, was in der Regel nur unterhalb von 30 Minuten möglich ist. — Die andere Methode stellt die „Mindestdosis“ pro 1 g Froschgewicht fest, mit der bei mittlerer Reactionsfähigkeit der Thiere das Präparat noch im Stande zu sein pflegt, den typischen Kammerstillstand hervorzurufen. Diese Methode muss herangezogen werden bei den schwächeren Blättersorten; sie erfordert aber weit mehr Thiere und eine längere Untersuchungszeit als die erste Methode. Hierbei sollte zu den Injectionen nicht eine constante Menge, z. B. $^1/_{60}$ des Froschgewichtes, an Flüssigkeit benutzt werden, die in ihrem Gehalt nur durch Verdünnen verändert wird; sondern es sollten auch kleinere Mengen stärkerer Lösungen versucht werden.

5. Da es bei der ersten Methode notwendig ist, das freigelegte Herz zu beobachten, so empfiehlt es sich, hier die gut resorbirenden Oberschenkellymphsäcke zu den Injectionen zu benutzen, und zwar immer beide Seiten zu gleichen Theilen. Da bei der zweiten Methode das Herz



erst nach einer halben Stunde oder noch später freigelegt wird, und das Thier bis dahin ungefesselt bleiben kann, so ist hier die Injection in den ventralen Lymphsack das Gegebene; und zwar geschieht sie, falls das Thier nicht gefesselt wurde, am besten vom Maul aus.

6. Eine knappe Prüfungsvorschrift für das Arzneibuch, die bereits alle Möglichkeiten voraussieht, lässt sich heute noch nicht aufstellen. Andererseits sind aber die mit den Digitalisblätterprüfungen gesammelten Erfahrungen weit genug vorgeschritten, dass eine solche Vorschrift bald gewonnen werden kann. Darum erscheint es im Hinblick auf die hervorragende arzneiliche Wichtigkeit der Digitalisblätter nothwendig, dass die den Arzneimittelverkehr in Deutschland beaufsichtigende Behörde nunmehr eine Prüfungsstelle ins Leben ruft, die unter einem Pharmakologen im Hauptamt die Prüfungen nebst Vorschrift auszugestalten hätte.

7. Bei Temporarien wirkt das den Thieren eingespritzte Gitalin ebenso wie das Infus der Digitalisblätter. Nur besteht ein Unterschied darin, dass aus dem Infus bei grossen Injectionsmengen relativ mehr zur Wirkung gelangt, als aus den gleichen Mengen einer einfachen Gitalinlösung, und dass das Infus deutlich stärker wirkt, als es seinem Gehalt an Gitalin entspricht. Beide Thatsachen weisen auf einen besonderen Einfluss hin, der von an sich nicht specifischen Nebenbestandtheilen der Blätter ausgeht. Welche Nebenbestandtheile dieses sind, ist noch nicht sichergestellt.

8. Da es feststeht, dass von indifferenten Bestandtheilen der Blätter die specifische Wirkung der Reinsubstanzen merklich verstärkt wird, und zwar, wie man aus der klinischen Beobachtung weiss, im günstigen Sinne (unter gleichzeitiger Vergrösserung des Intervalls zwischen therapeutischer und toxischer Dosis, sowie unter Verlängerung der Nachwirkung), so ist es nicht rationell, beim ärztlichen Digitalisgebrauch auf die Mithilfe jener Nebenbestandtheile zu verzichten. Letztere werden offenbar von absolutem Alkohol nicht aufgenommen und sind am vollständigsten in den wässerigen Zubereitungen enthalten.

9. Das Trocknen der Blätter soll bei allmählich steigender Wärme geschehen. Um den Feuchtigkeitsgehalt in wenigen Tagen bis auf ca. 1,5 pCt. herabzusetzten, darf zuletzt eine trockene Wärme von etwa 100° C. angewandt werden. Feuchte Wärme ist zu vermeiden. Das Trocknen im Vacuum ist überflüssig. Die Blattstiele sind wirkungsschwächer als die Blattspreiten. Bei der Bereitung der flüssigen Arzneien muss Kochen vermieden werden; der heisse wässerige Aufguss (das Infusum) ist das Beste, falls man nicht die Blätter in Substanz als Pulver etc. braucht.

10. Da der absolute Alkohol merklich weniger von den wirksamen Bestandtheilen der Blätter aufnimmt als verdünnter Alkohol oder Wasser, so ist auch für die physiologische Prüfung der Auszug mit Wasser oder mit verdünntem Alkohol herzustellen. Ein mit verdünntem Alkohol bereiteter Auszug ist nur in Gestalt einer schwach alkoholischen Lösung zur Injection am Thier zu benutzen.



11. Cultivirte Blätter sind sowohl von ein- wie zweijährigen Pflanzen im Allgemeinen wirkungsschwächer als wildgewachsene, wenn letztere sofort nach dem Sammeln conservirt wurden. Die deutschen, grobgepulverten titrirten Blätter werden zur Zeit von den im Handel befind-

Tabelle A.

Zahl der Frösche	Herzschläge vor der Injection in der Minute	Gewichte der Frösche = p	Lösungs-verhältniss d. Flüssigkeit	Injicirte Flüssigkeitsmenge	
				relativ zum Frosch-gewicht	absolut = d
4	58—54—45—60	32,5—47,5—46,2—31,5	1 : 600	$^1/_{60}$	0,55—0.8—0,8—0,5
4	57—45—62—65	33—20—32—20	1 : 600	$^1/_{80}$	0,4—0,25—0,4—0,25
4	42—54—52—50	26—24,6—41,5—23	1 : 600	$^1/_{100}$	0,25—0,25—0,4—0,2
4	45—42—57—61	52—35,7—18—30,8	1 : 600	$^1/_{200}$	0,25—0,2—0,1—0,15
3	50—56—54	40—49,8—48,5	1 : 600	$^1/_{300}$	0,14—0,16—0,16
3[1]	46—54—48	39—36—31	1 : 600	$^1/_{500}$	0,08—0,072—0,062
3[1]	49—57—52	36—40—45	1 : 600	$^1/_{800}$	0,045—0,05—0,057
4	54—56—56—68	42—24,6—33—36,5	1 : 1000	$^1/_{40}$	1,0—0,6—0,8—1,0
4[1]	60—53—59—61	21—24,5—20—15,8	1 : 1000	$^1/_{50}$	0,42—0,54—0,4—0,32
4	51—65—50—48	37,5—23,5—36,5—36,6	1 : 1000	$^1/_{60}$	0,6—0,35—0,6—0,6
4	48—48—52—63	34,4—20—28,7—32,7	1 : 1000	$^1/_{100}$	0,35—0,2—0,3—0,3
3	58—50—57	50—37,7—36,7	1 : 1000	$^1/_{150}$	0,35—0,25—0,25
3	64—66—57	37,5—40,8—40,7	1 : 1000	$^1/_{200}$	0,2—0,2—0,2
3	50—62—51	34—41—42,8	1 : 1000	$^1/_{300}$	0,11—0,13—0,14
3[1]	50—47—63	35—42—32	1 : 1000	$^1/_{500}$	0,07—0,084—0,064
4	54—54—57—60	61—22,2—18,5—24	1 : 1500	$^1/_{30}$	1,8—0,8—0,55—0,75
3	51—56—60	35,1—35,3—20,5	1 : 1500	$^1/_{40}$	0,85—0,8—0,5
3	45—53—66	24,6—26,3—42	1 : 1500	$^1/_{60}$	0,4—0,4—0,7
3	60—58—63	38,5—41—40	1 : 1500	$^1/_{100}$	0,4—0,4—0,4
3	51—51—53	46,7—40,5—50,7	1 : 1500	$^1/_{200}$	0,23—0,2—0,25
3	43—52—48	49,8—57,8—35	1 . 1500	$^1/_{300}$	0,16—0,19—0,12
3[1]	50—48—49	28—43—35,3	1 : 1500	$^1/_{500}$	0,06—0,09—0,07
4	57—55—48—57	28,1—35,8—37—52	1 : 2000	$^1/_{30}$	0,9—1,2—1,2—1,7
4	54—54—48—51	25,4—22,5—71,2—21,5	1 : 2000	$^1/_{40}$	0,6—0,55—1,8—0,5
4	48—64—48—60	21,5—32,3—28,4—26	1 : 2000	$^1/_{50}$	0,4—0,6—0,6—0,5
3	64—55—51	52—36,4—54,1	1 : 2000	$^1/_{60}$	0,8—0,6—0,85
4	66—54—57—59	24,7—33,6—30,2—51,5	1 : 2000	$^1/_{100}$	0,25—0,33—0,3—0,5
4	51—51—56—54	35—42,8—70—40	1 : 2000	$^1/_{200}$	0,17—0,21—0,36—0,2
3	46—63—60	48,5—43,8—42,8	1 : 2000	$^1/_{300}$	0,16—0,14—0,15
2	56—45	38,7—34	1 : 3000	$^1/_{30}$	1,3—1,1
2	52—66	30,8—22,5	1 : 3000	$^1/_{40}$	0,75—0,5
4	48—57—59—46	32—33—38,4—36,4	1 : 3000	$^1/_{60}$	0,5—0,55—0,6—0,6
2	64—60	32,6—44	1 : 3000	$^1/_{100}$	0,35—0,4
2	51—51	45,7—46,8	1 : 3000	$^1/_{200}$	0,24—0,25
2	62—54	49,8—51	1 : 3000	$^1/_{300}$	0,17—0,17
3	56—48—51	50—36—42,6	1 : 4500	$^1/_{30}$	1,6—1,2—1,4
3	56—46—60	43—35—28,3	1 : 4500	$^1/_{40}$	1,0—0,9—0,7
2	56—56	36—36	1 : 4500	$^1/_{60}$	0,6—0,6
2	57—57	26,7—39	1 : 4500	$^1/_{100}$	0,27—0,4
2	54—45	43,5—48	1 : 6000	$^1/_{30}$	1,5—1,7
2	60—45	48—40	1 : 6000	$^1/_{40}$	1,2—1,1
2	51—56	37—36	1 : 6000	$^1/_{60}$	0,6—0,6
2	58—51	48,4—32	1 : 9000	$^1/_{30}$	1,6—1,1
2	54—60	35,1—40	1 : 9000	$^1/_{40}$	0,9—1,0

1) Diese fünf Reihen sind erst drei Monate später hinzugefügt worden.

lichen Blättern keines anderen Landes an Gleichmässigkeit und Wirkungsstärke erreicht, obgleich die in England und Frankreich wildwachsenden Pflanzen bei ebenso guter Behandlung ein gleiches Erzeugniss liefern könnten.

Gitalin.

Milligramm Gitalin pro Gramm F. G.	Kammerstillstand nach Minuten		Ohne Rücksicht auf das Lösungsverhältniss		Multiplicirt mit d. Nenner der Lösung	Also Valor
	= t	im Durchschnitt	$\frac{p}{d \cdot t} = v$	Durchschnitt		
0,0260	$13-8\frac{1}{2}-6\frac{3}{4}-6$	$8\frac{9}{16}$	4,5—6,9—8,5—10,5	7,6	600	4560
0,0200	$12\frac{1}{4}-10\frac{1}{2}-9-7$	$9\frac{11}{16}$	6,7—7,6—8,9—11,4	8,6	600	5160
0,0150	$13-10\frac{1}{2}-9\frac{1}{2}-8\frac{3}{4}$	$10\frac{7}{16}$	8,0—9,0—10,9—13,1	10,2	600	6120
0,0080	$20\frac{1}{2}-18-14\frac{1}{2}-13$	$16\frac{1}{2}$	10,1—9,9—12,4—15,9	12,0	600	7200
0,0055	$20-16-15\frac{1}{2}$	$17\frac{1}{6}$	14,3—19,4—19,6	17,8	600	10680
0,0033	(∞)—30—26	?	—16,6—19,2	?	600	—
0,0021	(∞)—(∞)—35	?	— —22,5	?	600	—
0,0240	$12-9-8\frac{1}{2}-7$	$9\frac{1}{8}$	3,5—4,5—4,8—5,2	4,5	1000	4500
0,0200	13—11—11—11	$11\frac{1}{2}$	3,8—5,0—4,5—4,4	4,4	1000	4400
0,0160	$20-14\frac{1}{2}-12\frac{1}{2}-9$	14	3,1—4,6—4,9—6,7	4,8	1000	4800
0,0100	21—17—15—13	$16\frac{1}{2}$	4,6—5,8—6,3—8,4	6,3	1000	6300
0,0061	$32-16\frac{1}{2}-15$	$21\frac{1}{6}$	4,4—9,2—9,8	7,8	1000	7800
0,0050	33—23—20	$25\frac{1}{3}$	5,7—8,8—10,1	8,2	1000	8200
0,0033	42—25—21	$29\frac{1}{3}$	7,4—12,6—14,5	11,5	1000	11500
0,0020	(∞)—(∞)—(∞)	(∞)	— — —	—	1000	—
0,0200	$14-8\frac{1}{4}-8\frac{1}{4}-7$	$9\frac{3}{8}$	2,4—3,3—4,0—4,5	3,5	1500	5250
0,0150	$16\frac{1}{2}-13-8$	$12\frac{1}{2}$	2,5—3,4—5,1	3,6	1500	5400
0,0107	$17-12\frac{1}{2}-10\frac{1}{2}$	$13\frac{1}{3}$	3,6—5,2—5,7	4,8	1500	7200
0,0066	$21-18\frac{1}{2}-17$	$18\frac{5}{6}$	4,6—5,5—5,9	5,3	1500	7950
0,0032	$43-41\frac{1}{2}-20$	$34\frac{5}{6}$	4,7—4,9—10,1	6,5	1500	9750
0,0021	60—35—32	$42\frac{1}{3}$	5,1—8,6—9,1	7.6	1500	11400
0,0013	∞—∞—(∞)	∞	— — —	—	1500	—
0,0170	$11\frac{1}{2}-9\frac{1}{2}-8\frac{1}{2}-7$	$9\frac{1}{8}$	2,7—3,0—3,6—4,3	3,4	2000	6800
0,0120	$12-11\frac{1}{2}-10-9$	$10\frac{5}{8}$	3,5—3,5—3,9—4,7	3,9	2000	7800
0,0097	$14-13-12\frac{1}{2}-9\frac{1}{2}$	$12\frac{1}{4}$	3,9—4,1—3,8—5,4	4,3	2000	8600
0,0079	$18-15\frac{1}{2}-10\frac{1}{2}$	$14\frac{2}{3}$	3,6—4,0—6,0	4,5	2000	9000
0,0050	29—23—18—15	$21\frac{1}{4}$	3,4—4,4—5,5—6,8	5,0	2000	10000
0,0025	(∞)—(∞)—41—28	?	— —4,6—7,1	5,8	2000	11600
0,0017	∞—∞—45	?	— —6,3	?	2000	—
0,0109	$15-13\frac{1}{2}$	$14\frac{1}{4}$	1,9—2,3	2,1	3000	6300
0,0083	20—16	18	2,0—2,8	2,4	3000	7200
0,0054	25—21—18—16	20	2,5—2,8—3,5—3,8	3,1	3000	9300
0,0033	37—23	30	2,6—4,7	3.6	3000	10800
0,0017	(∞)—37	?	—5,0	?	3000	—
0,0011	∞—∞	∞	— —	—	3000	—
0,0072	30—23—18	$23\frac{2}{3}$	1,0—1,3—1,6	1,3	4500	5850
0,0053	42—30—22	$31\frac{1}{3}$	1,0—1,3—1,8	1,4	4500	6300
0,0036	(∞)—50	?	—1,2	?	4500	—
0,0022	∞—∞	∞	— —	—	4500	—
0,0056	28—22	25	1,0—1,3	1,15	6000	6900
0,0043	31—28	$29\frac{1}{2}$	1,2—1,3	1,25	6000	7500
0,0027	∞—∞	∞	— —	—	6000	—
0,0036	(∞)—31	?	—0,9	?	9000	8100 ?
0,0024	∞—∞	∞	— —	—	9000	—

Tabelle B. **Folia**

Zahl der Frösche	Herzschläge vor der Injection in der Minute	Gewichte der Frösche = p	Lösungs-verhältniss d. Flüssigkeit	Injicirte Flüssigkeitsmenge	
				relativ zum Frosch-Gewicht	absolut = d
4	52—54—56—56	32,7—31,7—27,8—18,3	1 : 6,6	1/40	0,82—0,8—0,7—0,45
2	48—62	57—22,4	1 : 6,6	1/50	1,15—0,44
4	68—40—48—60	51—31,6—29—18	1 : 6,6	1/60	0,85—0,5—0,5—0,3
4	48—57—60—42	39—29,4—27,5—26,7	1 : 6,6	1/90	0,43—0,32—0,3—0,3
4	51—54—51—64	36,2—25—41—41	1 : 6,6	1/120	0,3—0,21—0,35—0,35
4	54—54—60—55	26—47,7—24—27,6	1 : 6,6	1/200	0,13—0,24—0,12—0,14
2	55—52	28—29,5	1 : 6,6	1/300	0,1—0,1
4	51—56—53—45	26—41—18,4—34,5	1 : 10	1/30	0,8—1,4—0,6—1,1
4	57—57—54—60	37—23—26,5—41	1 : 10	1/40	0,9—0,55—0,65—1,0
2	45—56	25—41	1 : 10	1/50	0,5—0,8
5[3])	49-54-54-52-58	24,5—22—16—24—16	1 : 10	1/50	0,5-0,44-0,34-0,46-0,36
4	54—45—51—51	40,4—26,4—41—35,5	1 : 10	1/60	0,65—0,45 - 0,65 — 0,6
4	54—42—60—60	26,7—29—36,3—19	1 : 10	1/90	0,3—0,32—0,4—0,2
4	55—62—54—54	35—30,6—25—33	1 : 10	1/120	0,29—0,25—0,2—0,3
4	51—63—63—46	25—32,5—43—50	1 : 10	1/200	0,12—0,16—0,21—0,25
3	54—57—60	32—30,8—60	1 : 10	1/300	0,1—0,1—0,2
4	42—44—60—40	27—32—16—24,2	1 : 15	1/30	0,9—1,1—0,5—0,8
4	47—54—57—46	24—49—31,5—25	1 : 15	1/40	0,6—1,25—0,8—0,6
2	57—51	29—29,3	1 : 15	1/50	0,6—0,6
4	50—59—45—55	29—22,6—43—39,3	1 : 15	1/60	0,5—0,37—0,72—0,65
4	51—57—48—60	32,5—40,4—31—36	1 : 15	1/90	0,36—0,44—0,34—0,4
4	42—54—54—58	48,6—35—25,8—18	1 : 15	1/120	0,4—0,3—0,22—0,15
2	51—56	44—38,8	1 : 15	1/200	0,22—0,2
3	48—55—60	37,5—26,7—29,5	1 : 20	1/30	1,25—0,9—0,95
3	57—62—60	24,3—44—34	1 : 20	1/40	0,6—1,1—0,85
3	50—60—59	34,4—29—21	1 : 20	1/50	0,7—0,6—0,42
2	54—62	24,8—24,2	1 : 20	1/60	0,4—0,4
2	60—57	26,2—33	1 : 20	1/90	0,3—0,37
3	59—56—66	33—27—40	1 : 30	1/30	1,1—0,9—1,3
3	63—54—60	29,5—55,6—30,8	1 : 30	1/40	0,75—1,4—0,75
3	66—64—60	24,7—50—54	1 : 30	1/50	0,5—1,0—1,1
3	52—45—64	38,5—40,3—45,2	1 : 30	1/60	0,65—0,65—0,75
3	54—50—57	37—36—22,2	1 : 40	1/30	1,2—1,2—0,8
4	50—50—52—50	26,4—50—53,6—47,2	1 : 40	1/40	0,65—1,2—1,35—1,15
3	55—45—55	47,5—39—63	1 : 40	1/50	1,0—0,8—1,3

1) Hier waren zwei Tiere eine zu geringe Zahl, um den Durchschnitt richtig zu
2) Ebenso; der richtige Durchschnitt wäre etwa 11 Minuten.
3) Diese Reihe ist drei Monate später hinzugefügt worden.

Digitalis titrata.

Milligramm Fol. D. titr. pro Gramm Froschgewicht	Kammerstillstand nach Minuten		Ohne Rücksicht auf das Lösungsverhältniss		Multiplicirt mit d. Nenner der Lösung	Also Valor
	$= t$	im Durchschnitt	$\frac{p}{d.t} = v$	Durchschnitt		
3,80	$11-9-7-6\frac{1}{2}$	$8\frac{3}{8}$	3,6—4,4—5,6—6,3	4,9	6,6	32
3,00	$9\frac{1}{2}-7\frac{1}{2}$	$8\frac{1}{2}$ [1])	5,2—6,7	5,9	6,6	39
2,40	$14-13-8\frac{1}{2}-7$	$10\frac{5}{8}$	4,3—4,8—6,8—8,5	6,1	6,6	40
1,80	$25-11\frac{1}{2}-9\frac{1}{2}-9$	$13\frac{3}{4}$	3,6—8,0—9,6 - 9,8	7,7	6,6	51
1,26	$36-14-11\frac{1}{2}-11$	$18\frac{1}{8}$	3,3 - 8,6—10,2—10,6	8,2	6,6	54
0,83	$35-26\frac{1}{2}-19-14$	$23\frac{5}{8}$	5,7—7,3—10,4—14,0	9,3	6,6	61
0,52	$(\infty)-(\infty)$	∞	— —	—	6,6	—
3,25	$9-8-6\frac{1}{2}-5\frac{1}{2}$	$7\frac{1}{4}$	3,6—3,6—4,7—5,6	4,3	10	43
2,42	$11-10-9\frac{1}{2}-8\frac{1}{2}$	$9\frac{3}{4}$	3,7—4,1—4,3—4,8	4,2	10	42
2,10	$11-8\frac{1}{2}$	$9\frac{3}{4}$ [2]) } $10\frac{9}{14}$	4,5—6,0	5,2 } 4,7	10	52 } 47
2,10	$14-12\frac{1}{2}-10\frac{1}{2}-10\frac{1}{2}-7\frac{1}{2}$	11	3,5—4,0—4,4—5,0—5,9	4,5	10	45
1,63	$19-13-11-9$	13	3,2—4,5—5,7—6,5	4,9	10	49
1,17	$22-21-15-11$	$17\frac{1}{4}$	4,0—4,3—6,0—8,6	5,7	10	57
0,85	$37-32-21-13$	$25\frac{3}{4}$	3,2—3,8—6,0—8,4	5,3	10	53
0,50	$(\infty)-30-20-16$	?	—6,7—10,2—12,5	?	10	—
0,33	$(\infty)-(\infty)-29$	?	— —10,3	?	10	—
2,20	$16-9-7\frac{1}{2}-7$	$9\frac{7}{8}$	1,8—3,2—4,2—4,3	3,4	15	51
1,62	$18-15-13-9$	$13\frac{3}{4}$	2,2—2,6—3,0—4,6	3,1	15	46
1,37	$16-13$	$14\frac{1}{2}$	3,0—3,7	3,35	15	50
1,11	$18-16-13-12$	$14\frac{3}{4}$	3,2—3,8—4,6—5,0	4,1	15	61
0,85	$29-28-21-18$	24	3,1—3,2—4,3—5,0	3,9	15	59
0,55	$(\infty)-26-17-14\frac{1}{2}$	?	—4,4—6,9—8,3	?	15	—
0,33	$\infty-(\infty)$	∞	— —	—	15	—
1,60	$14-10\frac{1}{2}-8$	$10\frac{5}{6}$	2,1—2,8—3,8	2,9	20	58
1,20	$17-16-11\frac{1}{2}$	$14\frac{5}{6}$	2,3—2,4—3,4	2,7	20	54
1,00	$23-14-13$	$16\frac{2}{3}$	2,1—3,4—3,8	3,1	20	62
0,82	$31-17\frac{1}{2}$	$24\frac{1}{4}$	2,0—3,4	2,7	20	54
0,55	$(\infty)-(\infty)$	(∞)	— —	—	20	—
1,10	$18-13-12$	$14\frac{1}{3}$	1,6—2,3—2,5	2,1	30	63
0,85	$23-17\frac{1}{2}-13$	$17\frac{5}{6}$	1,7—2,2—3,1	2,3	30	69
0,67	$32-26-16$	$24\frac{2}{3}$	1,4—1,9—3,0	2,1	30	63
0,56	$(\infty)-48-22$	?	—1,3—2,7	?	30	—
0,70	$31-16-12$	$19\frac{2}{3}$	1,0—1,8—2,3	1,7	40	68
0,60	$27-24-20-19$	$22\frac{1}{2}$	1,5—1,7—2,0—2,1	1,8	40	72
0,53	$(\infty)-(\infty)-22$	?	— —2,2	?	40	—

bilden, der etwa $9\frac{1}{4}$ Minuten betragen müsste.

Tabelle C. **Digi-**

Zahl der Frösche	Herzschläge vor der Injection in der Minute	Gewichte der Frösche = p	Lösungs-verhältniss d. Flüssigkeit	Injicirte Flüssigkeitsmenge	
				relativ zum Froschgewicht	absolut = d
2	48—48	29—28,5	1 : 1000	1/30	1,0—1,0
4	48—48—45—54	33—25,2—17,5—41,4	1 : 1000	1/40	0,8—0,65—0,45—1,1
2	52—51	30,8—36	1 : 1000	1/60	0,5—0,6
2	66—57	25,2—23,4	1 : 1000	1/100	0,25—0,23
2	57—54	35—25,8	1 : 1000	1/200	0,17—0,13
2	56—60	46—32	1 : 1000	1/300	0,15—0,11
2	54—57	43—35,2	1 : 2000	1/30	1,4—1,2
3	56—56—63	39,3—37,6—24	1 : 2000	1/40	1,0—0,95—0,6
3	54—66—70	28,9—36,4—33,5	1 : 2000	1/60	0,5—0,6—0,56
2	60—57	36—38	1 : 2000	1/100	0,36—0,38
3	54—57—63	31—40—36,2	1 : 2000	1/200	0,15—0,2—0,18
3	59—72—42	22,5—25—32,4	1 : 4000	1/30	0,75—0,8—1,1
3	57—60—61	38—40—44,2	1 : 4000	1/40	0,95—1,0—1,1
3	63—56—64	30—24,3—21	1 : 4000	1/60	0,5—0,4—0,35
3	50—45—57	25,8—44—38	1 : 4000	1/100	0,25—0,45—0,38
3	60—48—54	31—38—31,8	1 : 6000	1/30	1,0—1,3—1,1
4	60—52—54—62	27,5—39—23—28,5	1 : 6000	1/40	0,65—1,0—0,6—0,75
2	52—48	39—43,5	1 : 6000	1/50	0,8—0,9
2	56—69	38—38	1 : 6000	1/60	0,6—0,6

talinum verum.

Milligramm Gitalin pro Gramm F. G.	Kammerstillstand nach Minuten		Ohne Rücksicht auf das Lösungsverhältniss		Multiplicirt mit d. Nenner der Lösung	Also Valor
	= t	im Durchschnitt	$\frac{p}{d \cdot t} = v$	Durchschnitt		
0,0340	10—5 1/2	7 3/4	2,9—5,2	4,0	1000	4000
0,0250	13—8 1/2—8—7	9 1/8	3,1—4,6—4,8—5,4	4,5	1000	4500
0,0160	14 1/2—9 1/2	12	4,2—6,3	5,2	1000	5200
0,0100	14—12	13	7,2—8,4	7,8	1000	7800
0,0050	30—16	23	6,9—12,4	9,6	1000	9600
0,0033	(∞)—32	?	— 9,1	?	1000	—
0,0166	12—7 1/2	9 3/4	2,5—3,9	3,2	2000	6400
0,0125	10 1/2—10—9	9 5/6	3,7—3,9—4,4	4,0	2000	8000
0,0085	15—15—13	14 1/3	3,8—4,0—4,6	4,1	2000	8200
0,0050	22—18	20	4,5—5,5	5,0	2000	10000
0,0023	∞—(∞)—32	?	— — 6,2	?	2000	—
0,0082	(∞)—22—14	18	— 1,4—2,1	1,75	4000	7000
0,0053	∞—21—17	19	— 1,9—2,3	2,1	4000	8400
0,0036	∞—34—13	23 1/2 (?)	— 1,7—4,6	3,1 (?)	4000	12400
0,0025	∞—∞—∞	∞	— — —	—	4000	—
0,0056	26—21—20	22 1/3	1,1—1,4—1,4	1,3	6000	7800
0,0042	(∞)—(∞)—(∞)—25	?	— — — 1,5	?	6000	—
0,0034	∞—(∞)	∞	— —	—	6000	—
0,0026	∞—∞	∞	— —	—	6000	—

XVII.

Aus der medicinischen Klinik Freiburg i. Br.
(Director: Prof. Dr. de la Camp).

Der Mechanismus der chronischen Bleivergiftung nach experimentellen Studien.

Von

Dr. **Ernst Erlenmeyer.**

(Mit 1 Abbildung und 1 Curve im Text.)

Einleitung.

Nur wenige chronische Krankheitszustände scheinen infolge der chemischen Eigenart ihrer specifischen Noxe experimentell so reproducirbar zu sein, dass das quantitative Verhältniss von Gift zu Organismus als chemisch fassbare Frage gesetzt werden kann. Es sind dies wohl ausschliesslich die chronischen Vergiftungen durch Arsen, Quecksilber und Blei. Die beiden ersten sind in ihrem Mechanismus, der bestimmte Organe in bestimmter Weise schädigt, einigermaassen klargestellt.

Ganz im Dunkeln tappt unsere Vorstellung dagegen bei dem Versuch, sich ein Bild über den Mechanismus der chronischen Bleivergiftung zu machen. Man weiss, dass Blei in den Organismus aufgenommen wird, man weiss, dass Blei ausgeschieden wird, und man weiss auch, dass Blei von verschiedenen Untersuchern im Organismus selbst gefunden wurde. Ueber die Beziehung dieser drei Factoren zu einander, in der offenbar der Schlüssel zu der ganzen Frage liegt, ist aber nichts bekannt, obwohl diese Erkrankung wegen ihrer chemischen Zugänglichkeit Gegenstand zahlreicher Untersuchungen war.

So ist vor Allem die Vertheilung des Metalls im Organismus eifrig studirt worden. Die älteste und die neueste Arbeit über diesen Gegenstand liegen über 30 Jahre auseinander. Uebereinstimmung der Resultate besteht nicht. Maurel und Carcanagua[1]) hoffen eine Verschiedenheit der Vertheilung des Giftes im Organismus in dem Sinne zu finden, dass etwa die Häufigkeit der Erkrankung gewisser Organsysteme durch einen grösseren Gehalt dieser Organe an Blei erklärt würde.

Verschiedene Möglichkeiten des Mechanismus.

Die Voraussetzung zu dieser Fragestellung, dass nämlich die Bleiwirkung als Summation zahlreicher kleinster organverankerter Metallmengen zu denken ist, wobei eine möglicher Weise vorhandene Verschiedenheit des Bleigehaltes durch Verschiedenheit entweder der Giftaffinität oder

1) Compt. rend. de la soc. de biol. 1912. Bd. 52. H. 26—28.



der Circulationsverhältnisse bedingt wäre, ist offenbar von den betreffenden Autoren stillschweigend gemacht worden.

Das Wesentliche dieser Auffassung liegt in der Retention. Nach ihr wird also Blut aufgenommen, zum Theil retinirt, zum Theil wieder ausgeschieden. Die Erkrankung selbst wäre dann eine nach Menge oder Vertheilung noch näher zu charakterisirende Function der Retention.

Es lässt sich aber noch eine zweite Möglichkeit für die Entstehung der Bleivergiftung denken, für die die Pharmakologie ebenfalls Analogien bietet. Es könnte der Mechanismus der Vergiftung nämlich auch der sein, dass eine Anhäufung von Blei überhaupt nicht stattfindet, sondern dass das Metall in derselben Menge, in der es aufgenommen, auch wieder ausgeschieden wird. Der toxische Factor steckte dann einzig in der Anwesenheit des Metalles im Organismus. Das Gift ist jetzt nicht als an Zellsubstanzen gebunden zu denken, sondern die Zellen umspülend, vielleicht auch durchspülend, kurz als **Bleistrom**, der den Körper durchfliesst.

Diese letzte Auffassung ergiebt auch sofort eine Vorstellung über die Möglichkeiten der quantitativen Variabeln, die den Process beherrscht. Entweder ist dieselbe in der Dichte des Bleistromes zu suchen, oder in der Zeitdauer seines Fliessens, seiner Einwirkung. Eine ungefähre Werthung dieser beiden letzten Möglichkeiten lässt sich schon aus der Betrachtung der gewerblichen Vergiftungsmöglichkeiten gewinnen. Wenn nur die Zeitdauer der Bleiwirkung die Entstehung der Erkrankung verursacht, ist schwer einzusehen, warum nicht alle Arbeiter in Bleibetrieben nach einer bestimmten Zeit erkranken. Denn alle nehmen, das lässt sich mit grösster Sicherheit behaupten, Blei auf. Die andere Möglichkeit, die also in der Dichte des Bleistromes das quantitative Moment sieht, gewinnt demnach an Wahrscheinlichkeit.

Die Cardinalfrage der chronischen Bleivergiftung lautet also: Retinirte Menge oder Bleistrom.

In einer früheren Arbeit aus dem Straub'schen Institut habe ich[1]) auf Grund experimenteller Untersuchungen die Wahrscheinlichkeit der ersten Auffassung betont, während Straub[2]) der zweiten Auffassung zuneigte.

Eine dritte Möglichkeit, dass das Metall nämlich ein Organsystem speciell schädigt, und dass durch dessen Ausfallserscheinungen der gesammte Organismus geschädigt wird, ist nach dem klinischen Bilde und dem pathologischen Befunde der Erkrankung unwahrscheinlich. Vielmehr spricht das Auftreten von Kachexie und Anämie bei fehlenden gröberen Localveränderungen für ein allgemein toxisches Moment, eine Auffassung, die eine verschiedene functionelle Empfindlichkeit verschiedener Organsysteme keineswegs ausschliesst.

1) E. Erlenmeyer, Blei- und Eisenbilanz bei experimenteller chronischer Bleivergiftung. Inaug.-Diss. Freiburg 1911.

2) W. Straub, Ueber chronische Vergiftungen, speciell die chronische Beivergiftung. Deutsche med. Wochenschr. 1911. S. 1469. Siehe auch: E. Erlenmeyer, Experimentelle Studien über den Mechanismus der chronischen Bleivergiftung. Verhandl. d. Deutschen Congr. f. innere Medicin. 1913.



Die Cardinalfrage nach dem Mechanismus der chronischen Bleivergiftung wird also zunächst nur auf die beiden ersten Möglichkeiten — retinirte Menge oder Bleistrom — Rücksicht nehmen. Es gilt, die experimentelle Anordnung so zu treffen, dass eine möglichst eindeutige Antwort erwartet werden kann.

Versuchsanordnung.

Als erste Grundbedingung für derartige Versuche muss verlangt werden, dass wirklich eine chronische Bleivergiftung erzeugt wird. Gerade bei der Bleivergiftung ist die Unterscheidung zwischen acuter und chronischer Form nicht leicht. Die acute Vergiftung verläuft nicht so stürmisch wie z. B. die acute Vergiftung der übrigen Schwermetalle — ich erinnere z. B. an die acute Kupfervergiftung —, wenn auch die Ueberlebungszeiten, die Harnack[1]) durch seine Bleitriäthylverbindung erhielt, den bei acuter Kupfervergiftung beobachteten schon ziemlich nahe kommen. Bei diesen Harnack'schen Vergiftungen können wir mit aller Bestimmtheit sagen, dass es sich um acute Vergiftungen handelte.

Viel schwieriger ist z. B. schon die Beurtheilung der Vergiftungen, die O. Dauwe[2]) an Hunden erzeugt hat. Er brachte Hunden — auf seine Versuche an Kaninchen und Fröschen sei hier nicht eingegangen — neutrales Bleiacetat intravenös, subcutan und stomachal bei, fing mit kleinen subletalen Dosen an und bestimmte die Dosis let. min. und die Ueberlebungszeiten bei noch grösseren Dosen. Deutliche Erscheinungen von chronischer Bleivergiftung zeigte keines der Thiere. Bei mehreren wurden dagegen Diarrhöen und Albuminurie, bei den meisten Abmagerung beobachtet. Die Frage, ob es sich bei diesen Versuchen um chronische Bleivergiftung handelt — Dauwe selbst fasst sie als acute Vergiftungen auf — oder ob wenigstens diese Versuchsanordnung die Möglichkeit bietet, zu chronischer Bleivergiftung zu gelangen, ist hier von besonderer Wichtigkeit, da es sich um ein zahlreiches und mit Sorgsamkeit gewonnenes Material handelt. Die Ueberlebungszeiten für die Dosis let. min. sind immerhin schon so gross, dass man bei dem geringen Körpergewicht der Versuchsthiere eine chronische Vergiftung vielleicht schon erwarten kann. Sie betragen bei intravenöser Zufuhr 11, bei subcutaner Zufuhr 28 und bei stomachaler Zufuhr sogar 35 Tage. Die Entscheidung wird hier durch die klinischen Beobachtungen eher erschwert, lässt sich aber durch eine ganz andere Art der Betrachtung einwandsfrei ermöglichen.

Da hierbei ganz allgemeine Unterscheidungsprincipien zwischen Versuchsanordnungen, die zu acuter und chronischer Bleivergiftung führen, dargelegt werden, und da sich als Resultat dieser Betrachtung eine einfache mathematische Abhängigkeit des Krankheitsverlaufes von der Giftmenge ergiebt, so sei sie hier ausgeführt.

Dauwe hat also für jede Art der Zuführung eine Versuchsserie ausgeführt. Er begann mit subletalen Dosen, steigerte dieselben langsam

1) E. Harnack, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1878. Bd. 9. S. 152—225.

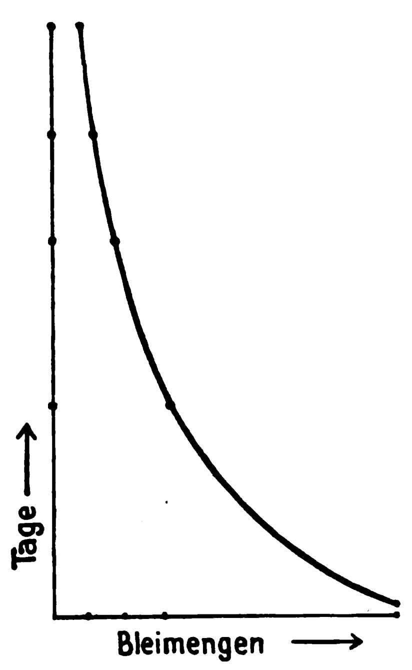
2) O. Dauwe, Arch. intern. de pharmacodyn. et thér. 1907. Bd. 17. S. 387 bis 443.

bis zur Dosis let. min. und brachte dann in jeder Serie noch einigen weiteren Thieren grössere Bleimengen bei, um die Abhängigkeit der Ueberlebungszeit von der zugeführten Giftmenge zu untersuchen. Auf diese Weise erhält er Werthepaare — Bleimenge und dazu gehörige Ueberlebungszeit —, die eine einfache mathematische Abhängigkeit von einander zeigen. Rechnet man die Bleimengen auf 1000 g Versuchsthier um und lässt die Werthepaare fort, die in Folge intercurrenter Erkrankung der Thiere ganz aus der Reihe herausfallen, so erhält man z. B. für die intravenöse Zufuhr folgende Werthepaare:

Tabelle verschiedener Bleidosen und zugehörige Ueberlebungszeiten nach O. Dauwe.

(Versuche an Hunden bei intravenöser Zufuhr von neutralem Bleiacetat.)

Bleimenge in Gramm Pb. . . .	0,0057	0,0064	0,013	0,02	0,064
Ueberlebungszeiten in Tagen . .	11	9	7	4	4 Std.



Acute Bleivergiftung nach Dauwe.

Tragen wir auf der Abscisse eines Ordinatensystems die Bleiwerthe, auf der Ordinate die zugehörigen Ueberlebungszeiten in vom O-Punkt ansteigenden Werthen auf, so erhalten wir eine Curve, die bei grossen Bleiwerthen und kleinen Ueberlebungszeiten die X-Achse asymptotisch schneidet, dann etwa bis zum 4. Tage parabelartig ansteigt, von diesem Punkt an als Gerade weiter verläuft und dann plötzlich bei der Dosis let. min. und der zugehörigen Ueberlebungszeit von 11 Tagen abbricht. Dies bedeutet, dass etwa vom 4. Tage ab die Ueberlebungszeiten sich genau umgekehrt proportional verhalten wie die Bleidosen, und dass zu kürzeren Ueberlebungszeiten relativ grössere Dosen gehören.

Nun verlangt die chronische Bleivergiftung möglichst lange Ueberlebungszeiten. Bei der Dauwe'schen Versuchsanordnung stellt die Dosis let. min. aber die Grenze der Versuchsbedingungen nach dieser Richtung



hin dar. Grössere Ueberlebungszeiten giebt es bei dieser Versuchsanordnung nicht, da die Thiere bei kleineren Bleimengen eben nicht mehr sterben. Es ist also ausgeschlossen, dass man mit dieser Versuchsanordnung über diesen Punkt hinauskommt, und erst jenseits dieses Punktes würde die chronische Bleivergiftung beginnen. Man kann also mit aller Bestimmtheit sagen, dass die Dauwe'sche Versuchsanordnung nie zu chronischer Bleivergiftung führt, und dass ihre Resultate auch nach der Meinung des Autors nur für die acute Vergiftung Giltigkeit haben.

In welcher Eigenthümlichkeit dieser Versuchsanordnung liegt nun diese Begrenztheit begründet? Offenbar ausschliesslich in der Art der Bleizufuhr. Würde man subletale Dosen verwenden, diese aber häufiger geben, so gelänge es sicher viel längere Versuchszeiten mit tödtlichem Ausgang zu erreichen. Dieser Weg ist von anderen Autoren versucht worden und führt thatsächlich zu chronischer Bleivergiftung. Er hat aber einen anderen sehr wesentlichen Nachtheil. Bei dieser Methode wird, wie auch Dauwe es that, mit wasserlöslichen Bleisalzen gearbeitet, Verbindungen, die auch im Organismus leicht löslich sind. Daraus entsteht die Schwierigkeit der Beurtheilung, ob überhaupt alles injicirte Blei zur Wirkung kommt, und die Unmöglichkeit, falls dies nicht der Fall ist, den wirksamen von dem unwirksamen Theil abzutrennen. Dazu kommt noch, dass die ganze Vergiftung in eine Anzahl Einzelprocesse zerfällt, die vielleicht verschieden verlaufen können, da jede neue Injection einen veränderten Organismus trifft. Zu dritt ist es bei dieser Versuchsanordnung unmöglich, die Bleimengen, die sich nach dem Tode des Thieres im Organismus finden, richtig einzuschätzen. Ist dieses Blei in unlöslicher Form retinirt, oder gehört es zum fliessenden wirksamen Strom oder ist es vielleicht als unwirksame Menge an der Injectionsstelle liegen geblieben?

Straub'sche Versuchsanordnung.

Alle diese Schwierigkeiten werden mit einem Schlage durch die von Straub zum Studium chronischer Vergiftungen, speciell der chronischen Bleivergiftung, angegebene, von mir schon früher benutzte und mitgetheilte Versuchsanordnung beseitigt[1]). Man spritzt eine grössere Menge eines wasserunlöslichen Bleisalzes dem Versuchsthier subcutan ein. Von diesem Depot aus wird dann ganz allmählich vom Körper etwas in Lösung und in die Circulation gebracht, und zwar in einer vom Körper selbst hergestellten Bleieiweissverbindung. Das Metall ist also in einer einheitlichen und dem Körper angepassten Form in Circulation. Wir erzielen dadurch Verhältnisse, wie sie etwa bei der chronischen Bleivergiftung, z. B. der Metallarbeiter, bestehen. Findet jetzt eine Retention statt, so wird sie durchaus dem normalen Verhalten des Körpers dem Gift gegenüber entsprechen und nicht von chemischen Verhältnissen der zum Experiment verwandten Bleiverbindung abhängen.

Stirbt schliesslich das Versuchsthier, so kann man leicht die Depotstelle herausschneiden und das noch nicht in Lösung gegangene Blei des

1) E. Erlenmeyer, l. c.



Depots bestimmen. Man erhält so mit grösster Genauigkeit eine Angabe über die thatsächlich resorbirte und zur Wirkung gelangte Giftmenge. Findet man bei dieser Versuchsanordnung Blei im Organismus, so handelt es sich entweder um retinirtes, also wieder unlöslich gewordenes Metall oder um den Werth des Bleistromes selbst, während die Möglichkeit, dass diese Menge noch gar nicht oder nur zum Theil zur Wirkung gekommen ist, ausgeschlossen ist. Erst diese Versuchsanordnung schafft die formale Voraussetzung für das experimentelle Studium der Cardinalfrage der Bleivergiftung, der Frage nach dem Mechanismus des Processes.

Das in Lösung gegangene Metall wird nun entweder vom Organismus möglichst schnell ausgeschieden und die Erkrankung bezw. der Tod hängt von der Menge ab, die auf diese Weise den Körper durchfliesst, weniger wahrscheinlich, wie wir das oben besprochen hatten, von der Zeitdauer dieses Bleistromes, oder ein Theil, vielleicht alles wird möglichst schnell im Körper, vielleicht in besonderen Organen, deponirt und in eine unlösliche, dem Körper unschädliche Form übergeführt. Das Blei, das weder im Depot noch im Körper zu finden ist, muss dann in den Ausscheidungen stecken. Sammelt man also noch Koth und Urin der ganzen Versuchszeit und bestimmt ihren Bleigehalt, so hat man gleichzeitig eine Controle für die Genauigkeit der Methode.

Im Einzelnen gestaltet sich die Versuchsanordnung folgendermaassen: Es empfiehlt sich männliche Thiere zu benutzen, da man bei der langen Dauer der Versuche bei den weiblichen Individuen vor Ueberraschungen durch Schwangerschaft und dann in Folge der Bleivergiftung plötzlich auftretendem Abort nie ganz sicher ist. Katzen haben sich als die geeignetsten Versuchsthiere erwiesen. Einmal muss man Fleischfresser verwenden, da Pflanzenfresser gegen Blei viel weniger empfindlich zu sein scheinen, wie aus einigen Angaben der Literatur hervorgeht, und wie ich aus eigenen Versuchen bestätigen kann, bei denen es misslang, typische Symptome chronischer Bleivergiftung zu erzeugen. Ausserdem erhält man bei Thieren von der Grösse einer Katze durch die Zerstörung des organischen Materials Aschenmengen, mit denen sich quantitativ noch gut arbeiten lässt. Bei Hunden würde das wohl kaum noch der Fall sein.

Zur Injection kann man wohl jedes wasserunlösliche Bleisalz verwenden, da der Körper auch die unlöslichsten, wie das Sulfat oder Chromat, in Lösung bringen kann. Um aber jede Nebenwirkung eines differenten Anions auszuschliessen, habe ich bei allen hier mitgetheilten Fällen Bleicarbonat verwandt.

Ich ging immer in der Weise vor, dass ich von meiner Stammlösung neutralen Bleiacetats, die eine Spur freie Essigsäure enthielt um die Kohlensäurefällung durch Luft zu verhindern, die entsprechende Menge in eine kleine Krystallisationsschale abmaass und dann so viel 10 proc. Sodalösung zusetzte, bis rothes Lackmuspapier eben gebläut wurde. Von dieser Flüssigkeit, die das unlösliche Bleicarbonat wohl als basisches Salz enthält, wurde nun die Hauptmenge in eine Pravaz-Spritze gebracht und möglichst vollständig injicirt. Es handelt sich um Volumina von 1 bis 4 ccm und Mengen von 0,18—0,7 g Bleiacetat. Bei der Injection steche ich die Nadel erst durch ein Stück Fliesspapier, so dass etwa aus Spritze oder Einstichöffnung herausquellende Tropfen sofort aufgefangen werden. Nach der Injection wird die in Spritze und Canüle noch befindliche, sowie die von dem Filter aufgefangene Bleimenge ebenso der Rest aus dem Krystallisationsschälchen mit verdünnter Salpetersäure ausgewaschen und das Blei in dieser Lösung bestimmt. In den Analysen ist diese Menge als „Restblei“ angegeben. Nun wird das Thier in einen Versuchskäfig gebracht. Urin und

Koth wird getrennt in entsprechenden Gefässen aufgefangen und gemessen. Das Thier selbst, das mit Milch, Fleisch und Brot gefüttert wird, wird alle paar Tage, mindestens jede Woche einmal, gewogen. Das Gewicht ist nämlich im Anfang des Versuches der einzige Maassstab für den Eintritt oder Fortschritt der Erkrankung.

Analysengang.

Ueber die Bleibestimmung in den Organen und Excreten soll an anderer Stelle ausführlich berichtet werden. Die Bestimmung oft von Milligrammen des Metalls in 2000 g und mehr organischem Material hat im Anfang grosse Schwierigkeiten gemacht und ich habe den Analysengang mehrmals völlig umändern und fast über jede einzelne Phase genaue Vorversuche ausführen müssen. Ueber das chemische Detail will ich nur wenige Bemerkungen machen: Das organische Material wird in einem Muffelofen in kleinen Portionen verbrannt. Das Blei der Asche wird als Carbonat, Chromat und schliesslich als Sulfat von allen anderen Kationen getrennt und als Sulfat bestimmt. Da ein Theil desselben sich mit dem Tiegel zu Silicat umsetzt, wird zusammen mit allen unlöslichen Theilen in demselben Tiegel am Schluss der Analyse ein Silicataufschluss ausgeführt. Mit dieser Methode erreichte ich in mehreren Controlversuchen eine Genauigkeit von 98 bis 99 pCt. Dieselbe Genauigkeit erzielte ich auch bei den Thierversuchen, und zwar auch bei dem, der am längsten, nämlich 8 Monate, dauerte. Die Koth- und Urinmengen, die hierbei verarbeitet werden mussten, waren zum Theil recht beträchtliche.

Verlauf.

Der Verlauf der Versuche ist symptomatologisch gleichartig und eindeutig, obwohl gewisse Schwankungen in Auswahl und Stärke der Symptome nicht zu verkennen sind.

Zeitliche Verhältnisse.

Die zeitlichen Verhältnisse waren bei früheren Versuchen recht gleichmässige. Die Thiere starben meist nach 50—60 Tagen. Bei der grösseren Zahl von Versuchen, über die ich jetzt verfüge, zeigen sich aber erhebliche Schwierigkeiten. Die kürzeste Ueberlebungszeit, bei der die Symptome der chronischen Bleivergiftung schon deutlich ausgebildet waren, betrug 47 Tage, die längste 247 Tage, in der Mehrzahl ungefähr 60 Tage. Dieser grosse Unterschied, der keinerlei Abhängigkeit der Ueberlebungszeit von den eingespritzten Mengen erkennen lässt — alle übrigen Versuchsbedingungen wurden bis ins Kleinste gleich gehalten —, erweckte im Anfang immer wieder den Verdacht eines Versuchsfehlers, der sich irgendwo eingeschlichen hätte. Nichts Derartiges liess sich aber herausfinden. Erst die Sectionen gaben einen Anhaltspunkt für diese Divergenz, die vom Standpunkt der Verwerthung der Versuchsresultate als ein höchst angenehmer Eingriff zufälliger Bedingungen in die Versuchsanordnung betrachtet werden muss. Es stellte sich nämlich heraus, dass die Verschiedenheit der Ueberlebungszeiten von den lokalen Gewebsverhältnissen des Depots abhängt. Die Reactionsstärke des Organismus auf diesen subcutan vorhandenen Fremdkörper wurde schliesslich als Ursache dieser Erscheinung erkannt. Das Blei liegt als gelblich-



weisse Masse von plattiger oder klumpiger, stets gegen die Umgebung scharf abgegrenzter Form im Unterhautzellgewebe. Hatte der Organismus auf den Fremdkörper stark reagirt, so war derselbe von zahlreichen Gefässen durch- und umzogen und fest mit dem subcutanen Gewebe verwachsen. In diesen Fällen war dann meist viel Metall aus dem Depot resorbirt, die Ueberlebungszeit gering. In den Fällen dagegen, in denen das Blei mehr klumpig unter der Haut lag, kaum von einem sichtbaren Gefäss berührt, waren die resorbirten Mengen gering, die Ueberlebungszeiten gross. Zwei Einzelbeispiele mögen diese eigenartigen Verhältnisse beleuchten.

Bei der Katze II, deren Analysen hier mitgetheilt sind, musste nach 170 Tagen ein zweites Depot angelegt werden, da das Thier keine Spur von Bleisymptomen zeigte und sein Gewicht nicht ab- sondern zunahm. Nach der zweiten Injection starb das Thier 77 Tage später unter typischen Symptomen. Die Analysen der beiden Depots zeigten, dass von dem ersten Depot in den 247 Tagen des Versuchs 27 pCt., von dem zweiten Depot dagegen in 77 Tagen der zweiten Periode 64 pCt. der injicirten Menge resorbirt worden waren. Dabei enthielt das zweite Depot halb so viel Blei als das erste. Man sieht, wie ausserordentlich verschieden die Resorptionsbedingungen durch die Gewebsverhältnisse des Depots gestaltet werden können.

Symptomatologie.

Die Symptomatologie der an chronischer Bleivergiftung gestorbenen Thiere deckt sich im Princip mit der aus der menschlichen Pathologie her bekannten.

Eine Wirkung des Injectionseingriffes selbst ist im Allgemeinen nicht zu beobachten. Manche Thiere sind während der ersten Tage etwas apathisch und fressunlustig, zeigen aber nie ausgesprochene Symptome irgend welcher Art. Einige Thiere starben in den ersten Tagen, ohne dass eine Ursache hierfür ausfindig gemacht werden konnte, gleichgültig, ob sie grosse oder kleine Dosen erhalten hatten. Da sie keinerlei Zeichen von Bleivergiftung zeigten, wurden sie nicht weiter untersucht. Die Mehrzahl macht in den ersten Wochen einen völlig gesunden Eindruck. Nur die allmählich einsetzende Gewichtsabnahme lässt erkennen, dass in ihrem Organismus eine Consumption von Körpermaterial vor sich geht. Erst gegen Ende der Versuche treten ganz plötzlich Symptome auf, die man als Reiz- und Ausfallserscheinungen nervöser Elemente auffassen muss. Mehrmals beobachtete ich bei Versuchen, die sehr langsam verliefen, längere Zeit vor dem Tode Symptome, die kurze Zeit anhielten, dann aber wieder verschwanden. Bei den Fällen mit tödtlichem Ausgang sind 14 Tage ante exitum schon ein früher Termin für den Beginn der Schlussscene. Gewöhnlich setzt diese ganz plötzlich ein, so dass auch der an dieses merkwürdige Verhalten schon gewöhnte Beobachter immer wieder überrascht wird. Heute springt das Thier, das bereits deutliche Abmagerung zeigt, mit derselben Kraft und Sicherheit wie die anderen gesunden Thiere im Stalle herum. Am anderen Morgen ist es unfähig, auch nur in normaler Weise zu gehen. Die Hinterbeine

knicken ein, meist auf einer Seite stärker als auf der anderen. Bei dem Versuch fortzulaufen, bewegt es sich in bogenförmigen Linien, offenbar weil eine Körperhälfte stärker gelähmt ist als die andere. Das Thier sitzt z. B. ruhig auf dem Boden des Stalles, schaut sich ängstlich um und sucht mit den Blicken den nächsten Winkel. Endlich läuft es los, um denselben zu erreichen, doch landet es in einem Bogen an einer Seite des Winkels und schiebt sich dann, an dieser Seite weiter rutschend, bis in die Ecke hinein. Diese Störungen der hinteren Extremitäten sind stets zu beobachten. Es sind keine spastischen Lähmungen, sie machen vielmehr den Eindruck mehr oder weniger hochgradiger Muskelschwäche. Der Sitz der Lähmung ist zumeist die Streckmusculatur. Die vordere Extremität ist meist viel weniger, häufig garnicht betroffen.

Krampfzustände kommen vielfach zur Beobachtung. Sie äussern sich theils als unregelmässige Convulsionen der verschiedensten Körpertheile, theils als regelmässige schnell-rhythmische clonische Zuckungen, zuweilen auch als tonische Krämpfe von kurzer Dauer und geringer Stärke. Auch richtige Rollkrämpfe, bei denen die Thiere um die Längsachse des Körpers rotirten, wurde einmal beobachtet.

Koliken mit Einziehung und Spannung des Abdomens wurden selten, aber doch mehrmals sicher bemerkt. Ein Abort führte einmal zur Geburt von vier unreifen Früchten. Bulbäre Symptome, wie sie aus der menschlichen Pathologie der Encephalopathia saturnina bekannt sind, sind häufig und überwiegen fast die Symptome der peripheren Lähmungen. Sie betreffen fast ausschliesslich diejenigen nervösen Apparate, die mit der Nahrungsaufnahme zu thun haben. Dem Thiere, dessen Krankengeschichte hier ausführlich mitgetheilt ist (siehe Seite 319), war es z. B. unmöglich, Speisen in sein Maul zu nehmen, obwohl es Hunger hatte und schlucken konnte. Brachte man ihm aber die Speisen ins Maul, so schluckte es mit offensichtlichem Appetit. Bei anderen Thieren war der Schluckact selbst unmöglich geworden. Sie wussten nichts mehr mit den ihnen ins Maul gebrachten Speisen anzufangen, verschluckten sich und versuchten den für sie jetzt werthlos gewordenen Bissen wieder los zu werden. Zu diesem Zwecke machten sie höchst sonderbare schleuderartige Bewegungen mit dem Kopf, gewissermaassen als ob sie den Bissen hinauscentrifugiren wollten. Speichelfluss, der viele Stunden lang anhielt, sah ich mehrmals. An jeder Seite des Mauls hing ein langer zäher Speichelfaden herab, an dem die wasserklaren Tropfen des Chordaspeichels heruntcrglitten. Einige Thiere schrien in den letzten Tagen ohne sichtbaren Grund mit immer heiserer werdender Stimme. Am Schlusse war die Stimme so klanglos, dass man oft nur die Schreibewegung sah, aber nichts hörte. Zunehmende Heiserkeit ohne spontanes Schreien trat gegen Schluss auch bei anderen Thieren auf. Niemals wurden Störungen von Seiten der Augenbewegungen beobachtet, obwohl ich ganz besonders darauf fahndete; auch Zeichen für ein Nachlassen der Sehschärfe habe ich nie bemerkt. Als Störung des Athemmechanismus kann wohl die starke Flankenathmung, die mehrere Thiere zeigten, angesehen werden.

Psychische Aenderungen kommen meiner Meinung nach sicher vor. Thiere, die z. B. die ganze Zeit ganz zahm aus der Hand frassen,



wurden gegen Schluss zur geringen Freude des die Wartung besorgenden Dieners bösartig. Bei den geringsten Anlässen, wie Wechseln eines Futternapfes oder Entfernung des Kothes, fuhren sie wüthend auf die betreffende Person los. Ob auch geistige Verblödung vorkommt, ist schwer zu entscheiden, scheint mir aber nicht unwahrscheinlich. Zweifellos machen die Thiere im Schlussstadium den Eindruck einer von Tag zu Tag fortschreitenden Stupidität, möglicher Weise ist diese aber nur der Ausdruck der schweren allgemeinen Prostration. Einmal beobachtete ich bei einer Katze, dass sie an den ersten Tagen des Endstadiums noch gierig nach einer Maus schnappte und dieselbe auch schliesslich fing und auffrass. Zwei Tage später konnte man dem Thiere, dessen allgemeiner Verfall inzwischen fortgeschritten war, und das jetzt allerdings nicht mehr schlucken konnte, eine Maus dicht vor das Maul oder auf den Kopf setzen. Die Katze schien die Maus überhaupt nicht zu bemerken.

Es sei hier ausführlich die Krankengeschichte eines Thieres aus meiner ersten Arbeit mitgetheilt, die die Entwicklung des Symptomenbildes anschaulich zeigt. Die Fütterung mit der Schlundsonde habe ich nur in diesem einen Fall vorgenommen.

Am 6. 4. 1910 erhielt die Katze, die 3810 g wog, 5 ccm Bleiacetat = 0,256 Blei und durch dieselbe Canüle — ein Injectionsmodus, der inzwischen verbessert ist — 10 ccm einer 10 proc. Sodalösung. Vom 6.—16. 4. wurde die Katze im Käfig gehalten, um Urin und Koth zu sammeln. Die Katze frass während dieser Zeit gut, zeigte nichts Auffallendes. Dann kam sie wieder in den gemeinschaftlichen Stall und unterschied sich in nichts von den gesunden Thieren.

Vom 2.—12. 5. wurde nochmals in derselben Weise Urin und Koth gesammelt. Auch in dieser Zeit und den folgenden Tagen zeigte sie, abgesehen von der beginnenden Abmagerung, kein von den gesunden Thieren abweichendes Verhalten. Sie frass mit sehr gutem Appetit, kletterte und sprang ganz wie die anderen Thiere im Stall herum. Am 31. 5. betrug ihr Gewicht 2920 g. Am 7. 6., dem 57. Tag nach der Injection, fiel ihre heisere Stimme auf. Sie klettert aber an dem $2^1/_2$ m hohen Lattenzaun schnell und sicher in die Höhe und springt in sicherem Sprung auf einen 1 m hohen Kasten. Sie frisst gut.

8. 6. Die Katze sitzt Morgens ziemlich apathisch in ihrem Käfig, lehnt sich in auffallender Weise an dessen eine Wand. Gejagt, springt sie aus dem Käfig, der etwa $^1/_2$ m über dem Boden angebracht ist, knickt dabei mit den Hinterbeinen, besonders dem linken, zusammen und lehnt sich sogleich wieder mit der linken Körperseite gegen die nächste Stallwand. Angestossen, bewegt sie sich schwerfällig und hinten einknickend ungefähr 1 m vorwärts, bleibt dann wieder sitzen. Energisches Quetschen des Schwanzes ruft keinerlei Abwehr- oder Fluchtbewegung hervor, doch wendet sie den Kopf und schaut mit stumpfsinnigem Ausdruck nach dem Schwanz. Auffällige Flankenathmung. Frisst nichts. Sie wird zur besseren Beobachtung in den geräumigen Käfig gebracht, der zum Auffangen von Urin und Koth dient. Als sie Nachmittags auf den Boden gesetzt wird, macht sie eine kurze Fluchtbewegung, wobei sie einige Schritte weit in einem kleinen nach links gewendeten Bogen rennt, dann hinten links zusammenbricht und sitzen bleibt.

9. 6. Stimme noch heiserer als am vorhergehenden Tag. Häufig sieht man nur die Bewegungen des Schreiens, ohne etwas zu hören. Angestossen, macht die Katze wenige Schritte und fällt dann nach links hinten um. An einer ca. 40 cm hohen Kiste richtet sie sich auf, offenbar in der Absicht, herauf zu springen, erreicht mit den Vorderpfoten den oberen Rand der Kiste, fällt dann plötzlich hin. Als man ein Stück Fleisch, das seit 24 Stunden unberührt im Käfig lag, fortnimmt, sucht sie es

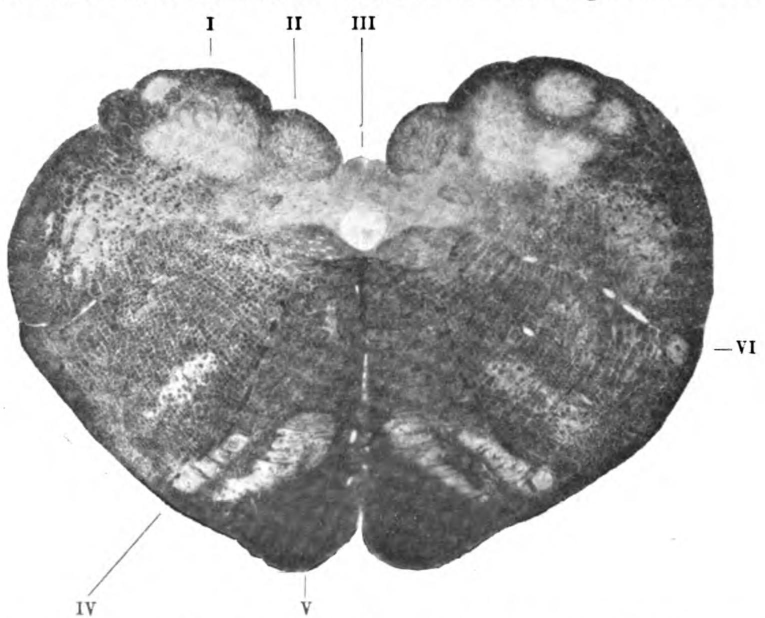


mit dem Maul gierig zu erhaschen. Sie nimmt von selbst keinerlei Nahrung auf. Als ihr ein wenig Milch ins Maul gebracht wird, schluckt sie dieselbe hinunter. Plötzlich macht sie mit beiden Vorderbeinen einige Minuten lang ganz rhythmische Beuge- und Streckbewegungen. Besonders stark werden das Handgelenk und die Krallen bewegt. Erhält Mittags mit der Schlundsonde zwei rohe Eier in 150 ccm Milch. Nach der Fütterung läuft sie fünf bis sechs Schritte im Kreise nach links herum, bleibt dann hinten einknickend sitzen, und lässt einige Tropfen der gefütterten Flüssigkeit aus dem Maul fliessen. Nachmittags fällt sie bei dem Versuch, den Käfig zu durchqueren, mit dem linken Hintertheil nach links zu in den Wassernapf.

10. 6. Die Katze liegt völlig apathisch in ihrem Käfig. Sie macht auch auf kräftige Reize hin keinerlei Bewegungen. Die Stimme ist leise, dabei krächzend rauh. Mittags Fütterung mit der Schlundsonde. Als etwa 150 ccm der Nährflüssigkeit (s. oben) eingelaufen sind, tritt plötzlich der Exitus ein. Die Section ergiebt ein äusserst abgemagertes, fast fettloses Thier. Lungen collabirt, lufthaltig. Auch an den übrigen Organen waren keinerlei pathologische Veränderungen zu beobachten.

Histologische Untersuchung.

Bei drei Thieren wurde Gehirn und Rückenmark im hiesigen pathologischen Institut histologisch untersucht. Bei einem Thier wurde ein eindeutiger Befund erhoben. Die Weigert'sche Färbung zeigte erhebliche Degenerationen im Bereiche der bulbären Kerne. Ich gebe hier die Reproduction einer nach einem solchen Schnitt hergestellten Zeichnung



Schnitt durch die Medulla oblongata einer an chronischen Bleivergiftung gestorbenen Katze. Weigert'sche Färbung.
No. I. Burdach'scher Strang. No. II. Glossopharyngeuskern. No. III. Hypoglossuskern. No. IV. Nervus hypoglossus. No. V. Olive. No. VI. Nucl. ambiguus.

wieder. Der Schnitt geht durch die Medulla oblongata da, wo der N. hypoglossus dieselbe durchsetzt. Es sind zerstört die Kerne des Goll- und Burdach'schen Stranges. Ferner sind im Gebiet des Glossopharyngeus-, des Acusticus- und des Hypoglossuskernes, wahrscheinlich auch im Gebiet des Nucl. ambiguus, degenerative Veränderungen vorhanden.



Die Veränderungen in diesen nervösen Gebieten entsprechen sehr gut den klinischen Beobachtungen.

Wir sehen also ganz wie bei der chronischen Bleivergiftung des Menschen theils periphere, theils centrale Lähmungen auftreten, nur mit dem Unterschied, dass bei der experimentellen Vergiftung die centralen an Vielseitigkeit und Häufigkeit überwiegen. Andererseits muss man in Betracht ziehen, dass so schwere Grade von Bleivergiftung, wie wir sie hier im Experiment sehen, bei Menschen wohl höchst selten vorkommen.

Die Auswahl der Symptome bei den Versuchsthieren ist möglicher Weise im Sinne Edinger's[1]) von der stärkeren Benutzung einzelner Nervengebiete abhängig. Ich habe den bestimmten Eindruck, dass die Thiere, die frei im Stall herumliefen und deren tägliche Beschäftigung in Kletter- und Springübungen an den Lattenwänden des Stalles und an den dort angebrachten Wandbrettern und Käfigen, im Uebrigen in Fressen und Schreien bestand, stärkere Lähmungserscheinungen der hinteren Extremität zeigten, als die Thiere, die zwecks dauernder Gewinnung von Koth und Urin die ganze Versuchszeit über in den relativ engen Stoffwechselkäfigen gehalten wurden. Auch die Entwicklung der übrigen Symptome war bei diesen Käfigthieren gegenüber den Stallthieren weniger ausgesprochen.

Versuchsprotokolle.

Im Folgenden sind die genauen Versuchsprotokolle wiedergegeben mit allen Zahlen und ganz kurzen Bemerkungen über den Verlauf. Am Schluss jedes einzelnen Protokolls ist, soweit dies möglich war, die Berechnung der resorbirten, ausgeschiedenen und retinirten Bleimengen ausgeführt und die so gefundenen Werthe auf Einheit der Zeit und des Gewichtes bezogen.

Katze I. Injection: 11. 1. 12 . . . . Gewicht: 3555 g
Exitus: 27. 2. 12 . . . . „ 2110 g
Versuchsdauer: 47 Tage . . . . Gewichtsverlust 1445 g = 40,6 pCt. des Anfangsgewichts

Mittelgewicht: 2832 g.

Section: Kleiner abgekapselter Abscess an der Injectionsstelle.
Verlauf: Krämpfe und Lähmungen seit dem 24. 2.

Analysentabelle.

Untersuchtes Material	Menge	Blei	
		gewogen als $PbSO_4$	berechnet als Pb
Versuchsmenge . . .	3 ccm Bleiacetat + Na_2CO_3	0,5526	0,3775
Restblei	—	0,0092	0,0063
Injectionsstelle . . .	—	0,2375	0,1621

Die Analysen von Urin, Koth und dem Thier selbst ergaben 0,0632 $PbSO_4$, so dass, die Injectionsstelle dazu gerechnet, erst 61 pCt. der injicirten Menge erreicht ist. Diese Analysen stammen aus der

1) L. Edinger, Antheil der Function an der Entstehung von Nervenkrankheiten. Bergmann'scher Verlag, Wiesbaden 1908.



Anfangszeit dieser Versuche, wo die Methode für die Bleibestimmung in grossen Organmengen wie Koth und Thier selbst noch ungenau war. Dagegen ist die Methode für die Bleibestimmung der Injectionsstelle ausreichend genau. Aus diesem Grunde ist auf die Berechnung der ausgeschiedenen und retinirten Menge verzichtet und nur die Berechnung der resorbirten Menge ausgeführt worden.

Berechnungstabelle.

	Resorbirte Menge	
	pro 1000 g Mittelgewicht	pro 1000 g Endgewicht
Für ganze Versuchsdauer	0,0712	0,0982
pro die	0,0014	0,0021

Katze II. 1. Injection: 16. 4. 12 . . . . . . Gewicht: 2410 g
2. „ 3. 10. 12 . . . . . . „ 2580 g
Exitus: 19. 12. 12 . . . . . . „ 1920 g
I. Periode: vom 16. 4. 12 . . . . . . „ 2410 g
bis 3. 10. 12 . . . . . . „ 2580 g

Versuchsdauer: 170 Tage. Mittelgewicht: 2495 g. Gewichtsänderung: Zunahme von 170 g = 7 pCt.

Verlauf: Keinerlei Spur von Bleivergiftung.

II. Periode: Injection: 16. 4. 12 . . . . . . Gewicht: 2580 g
Exitus: 19. 12. 12 . . . . . . „ 1920 g

Versuchsdauer: 77 Tage. Mittelgewicht: 2250 g. Gewichtsänderung: Abnahme von 660 g = 25 pCt.

Verlauf: Am 12. 11. ganz geringe Krämpfe. 17. 12.: frisst nichts mehr. 18. 12.: von jetzt an bis zum Tod fast dauernd Krämpfe und Lähmungen, schreit viel.

Section: Beide Injectionsstellen gut erkennbar, scharf abgegrenzt. Subcutanes Fett noch in erheblicher Menge vorhanden.

Analysentabelle.

Untersuchtes Material	Menge	Blei	
		gewogen als $PbSO_4$	berechnet als Pb
1. Injection	2 ccm Bleiacetat + Na_2CO_3	0,3684	0,2512
Restblei	—	0,0166	0,0113
2. Injection	1,7 ccm Bleiacetat + Na_2CO_3	0,3131	0,2135
Restblei	—	0,0419	0,0286
1. Injectionsstelle .	—	0,2534	0,1730
2. „ .	—	0,0973	0,0664
Koth bis 1. 6. 12 .	Lufttrocken 670 g Asche 71,5 g	0,0602	0,0411
„ „ 3. 10. 12 .	Lufttrocken 1350 g Asche 182 g	0,0070	0,0048
Urin „ 1. 6. 12 .	7400 ccm Asche 81 g	0,0081	0,0055
„ „ 13. 12. 12 .	20600 „ „ 221 g	0,0020	0,0013
Koth „ 19. 12. 12 .	Lufttrocken 840 g Asche 98 g	0,1692	0,1156
Urin „ 19. 12. 12 .	12300 ccm Asche 130 g	0,01	0,0068
Thier	Asche 186 g	0,0038	0,0026

Berechnungstabelle.

A. Für die Genauigkeit:

	Pb
Es wurden injicirt zusammen	0,6230
Wiedergefunden	0,6110
Verlust	0,0120 = 1,9 pCt.

Genauigkeit: 98,1 pCt.

B. Für die Bleivergiftung:

Da es unsere Aufgabe ist, die quantitativen Verhältnisse zu ermitteln, die zur Entstehung der Bleivergiftung führen, müssen wir in diesem Falle neben der Berechnung der Gesammtperiode auch die Berechnungen der beiden Einzelperioden durchführen, denn diese beiden Perioden verhalten sich vom Standpunkt der Bleivergiftung aus völlig verschieden.

Die erste Periode, während der keinerlei Spur von Bleivergiftung beobachtet wurde, entspricht etwa menschlichen Verhältnissen, in denen zwar Blei aufgenommen wird, aber keinerlei Krankheitszeichen bemerkbar sind. Es ist dies ein Zustand, in dem sich wohl viele mit Blei in Berührung kommende Arbeiter befinden.

Die zweite Periode ist dann als der eigentliche Vergiftungsversuch mit tödtlichem Ausgang aufzufassen.

Die Berechnung der Gesammtperiode ist hier ebenfalls von Wichtigkeit, da wir in den so berechneten resorbirten, retinirten und ausgeschiedenen Mengen Werthe erhalten, deren Vergleich mit den entsprechenden Werthen der anderen Versuche zeigen wird, ob nur die Zahlen der zweiten tödtlichen Versuchsperiode oder ob die Zahlen des gesammten Versuchs mit seiner langen nichttödtlichen Vorperiode mit den Zahlen der anderen zum Tode führenden Versuche übereinstimmen.

I. Gesammtperiode.

Anfangsgewicht: 2410 g. Endgewicht: 1920 g. Mittelgewicht: 2175 g.
Dauer: 247 Tage.

Untersuchtes Material	Blei als Pb
Injicirte Menge	0,4248
Injectionsstellen	0,2394
Resorbirte Mengen	0,1854
Ausgeschiedene „	0,1828
Thier selbst	0,0026

Mengen	Pro 1000 g Mittelgewicht ganze Versuchsd.	pro die	pro 1000 g Endgewicht ganze Versuchsd.	pro die
Resorbirte	0,0852	0,0003	0,0965	0,0004
Ausgeschiedene . .	0,0840	0,0003	0,0952	0,0004
Retinirte	0,0012	—	0,0013	—

Die Berechnung der Einzelperioden macht einige Schwierigkeit, da die erste Injectionsstelle ja nicht am Ende der I. Periode, sondern erst nach dem Tode des Thieres, also am Ende der II. Periode, herausgeschnitten und analysirt wurde. Der so als resorbirte Menge berechnete Werth bezieht sich also auf beide Perioden zusammen. Man könnte



nun voraussetzen, dass die Resorption von diesem ersten Depot aus während der 247 Tage des ganzen Versuchs eine gleichmässige gewesen sei. Dann ergäbe sich für die resorbirte Menge der I. Periode ein der Anzahl ihrer Tage entsprechender Werth. Führt man diese Rechnung aus und vergleicht den so erhaltenen Werth mit der während dieser Zeit ausgeschiedenen Bleimenge, so ergiebt sich, dass dieser Werth kleiner ist als die ausgeschiedene Menge. Dies ist natürlich unmöglich, folglich kann die Resorption von diesem Depot aus keine gleichmässige gewesen sein, sondern der Resorptionswerth für die I. Periode muss grösser gewesen sein als für die II. Periode, zum mindesten so gross wie die ausgeschiedene Menge, und höchstens so gross wie die totale aus diesem Depot resorbirte Menge. Die Grenzwerthe für die resorbirte Menge der I. Periode rücken aber noch näher aneinander, wenn man bedenkt, dass es fast ausgeschlossen ist, dass aus diesem Depot viel mehr resorbirt als ausgeschieden wurde, denn dann müsste eine ganz erhebliche Retention stattgefunden haben. Wir kennen aber den Werth für die Retention aus dem Gesammtversuch durch die Analyse des Thieres selbst. Dieser Werth ist gering und es ist nicht anzunehmen, dass vorher während der I. Periode, als viel weniger Blei resorbirt wurde, mehr Blei retinirt wurde als nachher.

Legen wir unserer Berechnung den in der ganzen Versuchsperiode retinirten Werth zu Grunde, — ein Werth, der für die erste Periode sicher einen Maximalwerth darstellt, — so erhalten wir für die Berechnung der retinirten Menge der ersten Periode zwei Grenzwerthe, die um nur 2,6 mg differiren.

Ich glaube, dass wir den Werth: ausgeschiedene Menge der ersten Periode + retinirte Menge des ganzen Versuchs mit grösster Annäherung als den thatsächlich resorbirten Werth der ersten Periode ansetzen dürfen.

Die Berechnung der ersten Periode würde dann folgendermaassen lauten:

Anfangsgewicht 2410 g. Endgewicht 2580 g. Versuchsdauer 170 Tage. Mittelgewicht 2495 g.

	Pb	
Injicirte Menge	0,2399	
Injectionsstelle	0,1730	
Resorbirte Menge für 247 Tage	0,0669	a
Ausgeschiedene Menge in 170 Tagen	0,0527	
Thier selbst	0,0026	
Resorbirte Menge für I. Periode	0,0553	b

Differenz a—b 0,0116 = Resorbirte Menge der 1. Injectionsstelle für die II. Periode.

Endberechnung für I. Periode.

Mengen	Pro 1000 g Mittelgewicht		Pro 1000 g Endgewicht	
	g. Versuchsd.	pro die	g. Versuchsd.	pro die
Resorbirte	0,0222	0,0001	0,0214	0,0001
Ausgeschiedene	0,0211	0,0001	0,0203	0,0001
Retinirte	0,0011	—	0,0011	—



II. Periode: Anfangsgewicht 2580 g. Endgewicht 1920 g. Versuchsdauer 77 Tage. Mittelgewicht 2250 g.

	Pb
2. Injicirte Menge	0,1849
2. Injectionsstelle	0,0664
Resorbirte Menge aus Depot II	0,1185
	+ 0,0116 = resorbirte Menge aus Injectionsstelle 1 (siehe Periode I)
Summe	0,1301
Ausgeschiedene Menge	0,1224
Thier selbst	0,0026

Endberechnung für II. Periode.

Mengen	Pro 1000 g Mittelgewicht g. Versuchsd.	pro die	Pro 1000 g Endgewicht g. Versuchsd.	pro die
Resorbirte	0,0578	0,0008	0,0677	0,0009
Ausgeschiedene	0,0544	0,0007	0,0637	0,0008
Retinirte	0,0012	—	0,0014	—

Katze III. Injection: 23. 9. 12 . . . . Gewicht: 2940 g
Exitus: 29. 11. 12 . . . . „ 1900 g

Versuchsdauer: 67 Tage. Gewichtsverlust: 1040 g = 35,4 pCt. Mittelgewicht: 2420 g.

Verlauf: 22. 11. 12. Katze schreit viel, frisst schlecht. 24. 11. Zum ersten Male Lähmungen.

Analysentabelle.

Untersuchtes Material	Menge	Blei gewogen als $PbSO_4$	Blei berechnet als Pb
Injection	2 ccm Bleiacetat + Na_2CO_3	0,5526	0,3773
Restblei	—	0,0391	0,0267
Injectionsstelle	—	0,2451	0,1671
Thier selbst	Asche 188 g	0,0026	0,0018

Berechnungstabelle.

Mittelgewicht 2420 g. Endgewicht 1900 g. Versuchsdauer 67 Tage.

	Pb
Injicirte Menge	0,3506
Injectionsstelle	0,1671
Resorbirte Menge	0,1835
Thier selbst	0,0018
Ausgeschiedene Menge	0,1817

Endberechnung.

Menge	Pro 1000 g Mittelgewicht g. Versuchsd.	pro die	Pro 1000 g Endgewicht g. Versuchsd.	pro die
Resorbirte	0,0758	0,0010	0,0964	0,0014
Ausgeschiedene	0,0750	0,0011	0,0955	0,0014
Retinirte	0,0007	—	0,0009	—

Katze IV. Injection: 27. 9. 12 . . . . Gewicht: 1570 g
Höchstgewicht: 26. 11. 12 . . . . . . „ 2180 g
Exitus: 17. 1. 13 . . . . „ 2000 g



Verlauf: Am 16. 1. 13 zum ersten Male Krämpfe und Lähmungen. Versuchsdauer 112 Tage.

Auffallend ist bei diesem Versuch die lange Dauer. Sie erklärt sich wohl nur durch die Annahme, dass in der ersten Zeit des Versuches wenig Blei aus dem Depot resorbirt wurde, so dass die Katze unter subtoxischen Bleidosen stand, wobei das Körpergewicht des etwas mageren Thieres ansteigen konnte. Erst später setzt dann vermuthlich eine stärkere Resorption ein, die bei dauerndem Gewichsverlust unter typischen Symptomen zum Exitus führt.

Wir wollen auch hier versuchen diese beiden Perioden, die subtoxische und die toxische rechnerisch zu trennen. Dabei sei für die erste Periode von 63 Tagen als Ueberschlagswerth die Bleimenge als resorbirt angenommen, die wir aus der Periode I der Katze II als subtoxische Dosis gefunden haben.

Analysentabelle.

Untersuchtes Material	Menge	Blei	
		gewogen als $PbSO_4$	berechnet als Pb
Injection	2 ccm Bleiacetat + Na_2CO_3	0,3684	0,2515
Restblei	—	0,1323	0,0903
Injectionsstelle	—	0,0828	0,0567
Koth	Lufttrocken 1170 g Asche 216 g	0,1305	0,0889
Urin	19000 ccm Asche 201 g	0,0075	0,0051
Thier selbst	Asche 215 g	0,0104	0,0071

Berechnungstabelle.

A. Für Genauigkeit:

	Pb	
Injicirte Menge	0,1612	a
Injectionsstelle	0,0567	
Ausgeschiedene Menge . .	0,0940	
Thier selbst	0,0071	
Summe	0,1578	b
Differenz a—b	0,0034 = 2,3 pCt.	

Genauigkeit: 97,7 pCt.

B. Für Vergiftung:

I. Gesammtperiode:

Anfangsgewicht 1570 g. Endgewicht 2000 g. Mittelgewicht 1785 g. Versuchsdauer 112 Tage.

	Pb
Injicirte Menge	0,1612
Injectionsstelle	0,0567
Resorbirte Menge	0,1045
Ausgeschiedene Menge	0,0940
Retinirte Menge	0,0071



Endberechnung für die Gesammtperiode.

Mengen	Pro 1000 g Mittelgewicht g. Versuchsd.	pro die	Pro 1000 g Endgewicht g. Versuchsd.	pro die
Resorbirte	0,0585	0,0005	0,0522	0,0005
Ausgeschiedene	0,0527	0,0005	0,0471	0,0004
Retinirte	0,0040	—	0,0036	—

I. Periode: Anfangsgewicht 1570 g. Endgewicht 2180 g.
Gewichtsänderung: Zunahme von 610 g = 13,9 pCt.
Versuchsdauer: 63 Tage. Mittelgewicht 1875 g.

Berechnung der resorbirten Menge nach Versuch II, Periode I: 0,00013 g resorbirt pro die und pro 1000 g Mittelgewicht = 0,00024 pro 1875 g = 0,0153 pro 63 Tage.

Totale resorbirte Menge . . . 0,1045
Für I. Periode berechnet . . . 0,0153
Differenz . . . . 0,0892 = resorbirte Menge für Periode II.

II. Periode: Anfangsgewicht 2180 g. Endgewicht 2000 g.
Gewichtsänderung: Abnahme von 180 g = 7,8 pCt.
Versuchsdauer: 49 Tage. Mittelgewicht 2090 g.

Resorbirte Menge 0,0892
Ausgeschiedene Menge total . 0,0940
Berechnet für I. Periode . . . 0,0138
Differenz . . . . 0,0802 = ausgeschiedene Menge der Periode II.
Retinirte Menge 0,0071

Endberechnung für Periode II.

Mengen	Pro 1000 g Mittelgewicht g. Versuchsd.	pro die	Pro 1000 g Endgewicht g. Versuchsd.	pro die
Resorbirte	0,0427	0,0009	0,0445	0,0009
Ausgeschiedene	0,0383	0,0008	0,0400	0,0008
Retinirte	0,0031	—	0,0035	—

Katze V. Injection: 10. 10. 12 . . . . Gewicht: 2360 g
Exitus: 14. 1. 13 . . . . „ 1610 g

Gewichtsänderung: Verlust von 750 g = 31,8 pCt.
Versuchsdauer: 65 Tage. Mittelgewicht 1985 g.
Verlauf: Katze läuft frei im Stall herum. Urin und Koth nicht gesammelt.
8. 1. 13 zum ersten Male Krämpfe, Lähmungen. Schluckstörungen.

Analysentabelle.

Untersuchtes Material	Menge	Blei gewogen als $PbSO_4$	Blei berechnet als Pb
Injection	1,7 ccm Bleiacetat + Na_2CO_3	0,3131	0,2135
Restblei	—	0,0403	0,0276
Injectionsstelle	—	0,0699	0,0477
Thier selbst	Asche 163 g	0,0043	0,0029



Berechnungstabelle.

Injicirte Menge	0,1859
Injectionsstelle	0,0477
Resorbirte Menge . . .	0,1382
Thier selbst	0,0029
Ausgeschiedene Menge .	0,1353

Endberechnung.

Mengen	Pro 1000 g Mittelgewicht ganze Versuchsd.	pro die	Pro 1000 g Endgewicht ganze Versuchsd.	pro die
Resorbirte	0,0696	0,0008	0,0857	0,001
Ausgeschiedene . .	0,0682	0,0008	0,0840	0,001
Retinirte	0,0015	—	0,0018	—

Katze VI. Injection: 18. 1. 13 . . . . Gewicht: 3130 g
Exitus: 8. 2. 13 . . . . „ 1680 g
Versuchsdauer 21 Tage. Mittelgewicht 2405 g. Gewichtsänderung: Abnahme von 1450 g = 46,3 pCt.

Verlauf: Das Thier, ein halbwilder Kater, frass vom ersten Tage an nur sehr wenig, hockte dauernd völlig apathisch in seinem Käfig. Keine Spur von Bleivergiftung. Der Versuch wird deshalb zu den nichttödtlichen gerechnet.

Analysentabelle.

Untersuchtes Material	Menge	Blei gewogen als $PbSO_4$	Blei berechnet als Pb
Injection	5 ccm Bleiacetat + Na_2CO_3	0,7440	0,5074
Restblei	—	0,0239	0,0163
Injectionsstelle	—	0,7110	0,4860
Koth	Lufttrocken 250 g Asche 32 g	Spur	Spur
Urin	3080 ccm Asche 40 g	Spur?	Spur?
Thier selbst	Asche 173 g	0,0135	0,0092

Berechnungstabelle.

A. Für Genauigkeit:

Injicirte Menge	0,4911
Injectionsstelle	0,4860
Thier	0,0092
Sa.	0,4952
Differenz	— 0,0041

Genauigkeit = 100,09 pCt.

B. Für Vergiftung:

Injicirte Menge	0,4911
Injectionsstelle	0,4860
Resorbirte Menge . . .	0,0051
Retinirte Menge	0,0092
Ausgeschiedene Menge .	0



Endberechnung.

Mengen	Pro 1000 g Mittelgewicht		Pro 1000 g Endgewicht	
	ganze Versuchsd.	pro die	ganze Versuchsd.	pro die
Resorbirte	0,0021	0,0001	0,0030	0,0001
Ausgeschiedene . .	0	0	0	0
Retinirte	0,0038	—	0,0054	—

Katze VII[1]). Injection: 6. 4. 10 . . . . Gewicht: 3810 g
Exitus: 10. 6. 10 . . . . „ 2510 g

Versuchsdauer: 65 Tage. Mittelgewicht: 3160 g. Gewichtsänderung: Verlust von 1300 g = 35 pCt.

Verlauf: Ausführliche Krankengeschichte siehe Seite 319.

Analysentabelle.

	Blei	
	gewogen als $PbSO_4$	berechnet als Pb
Injicirte Menge	0,3753	0,2560
Injectionsstelle	0,0883	0,0603

Berechnungstabelle.

Totale resorbirte Menge . . . 0,1957

Endberechnung.

	Pro 1000 g Mittelgewicht		Pro 1000 g Endgewicht	
	ganze Versuchsd.	pro die	ganze Versuchsd.	pro die
Resorbirte Menge . . .	0,0618	0,001	0,7776	0,001

Katze VIII. Injection: 14. 4. 10 . . . . Gewicht: 3470 g
Exitus: 14. 6. 10 . . . . „ 1620 g

Versuchsdauer: 61 Tage. Mittelgewicht: 2545 g. Gewichtsveränderung: Verlust von 1850 g = 53,3 pCt.

Analysentabelle.

	Blei	
	gewogen als $PbSO_4$	berechnet als Pb
Injection	0,3753	0,2560
Restblei	0,0340	0,0232
Injectionsstelle	0,1705	0,1160

Berechnungstabelle.

Injicirte Menge	0,2328
Injectionsstelle	0,1160
Resorbirte Menge . . .	0,1168

Endberechnung.

	Pro 1000 g Mittelgewicht		Pro 1000 g Endgewicht	
	ganze Versuchsd.	pro die	ganze Versuchsd.	pro die
Resorbirte Menge . . .	0,0458	0,0008	0,0720	0,001

1) Die Versuche VII, VIII und IX sind aus meiner früheren Arbeit (l. c.) entnommen.



Katze IX. Injection: 17. 11. 10 . . . . Gewicht: 3720 g
Exitus: 16. 1. 11 . . . . „ 1880 g
Versuchsdauer: 60 Tage. Mittelgewicht: 2800 g. Gewichtsänderung: Verlust von 840 g = 49,4 pCt.

Analysentabelle.

	Blei gewogen als $PbSO_4$	Blei berechnet als Pb
Injection	0,3753	0,2561
Restblei	0,0032	0,0023
Injectionsstelle	0,1908	0,1302

Tabelle der

Nummer des Versuchstieres	Versuchsdauer in Tagen	Gewichtsschwankung in pCt. des Anfangsgewichtes	Injicirte Menge		Resorbirte		
			Gesammtmenge	pro 1000 g Mittelgewicht	pro 1000 g Mittelgewicht		
					in pCt. der injicirten Menge	für ganze Versuchsdauer	pro die
							Nichttödtliche
VI	21	— 46,3	0,4911	0,2200	1,14	0,0021	0,0001
II 1. Periode	170	+ 7,0	0,2399	0,0960	27,9	0,0222	0,0001
							Tödtliche
III	67	— 35,4	0,3305	0,1468	51,8	**0,0758**	**0,0010**
V	85	— 31,8	0,1859	0,0936	74,7	**0,0696**	**0,0008**
IV 2. Periode	49	— 7,8	0,1610[1])	0,0770[1])	61,0[1])	**0,0427**	**0,0009**
II 2. Periode	77	— 25,6	0,4584	0,2020	30,6	**0,0578**	**0,0008**
VII	65	— 35,4	0,2561	0,0810	76,6	**0,0618**	**0.001**
VIII	61	— 53,3	0,2330	0,0915	50,2	**0,0458**	**0,0008**
IX	60	— 49,4	0,2538	0,0905	71,8	**0,0441**	**0,0007**
I	47	— 40,6	0,3692	0,1303	36,1	**0,0732**	**0,0014**

1) Diese Zahlen sind für Gesammtversuch berechnet.

Die aus diesen Analysen berechneten Werthe sind mit den wichtigsten Versuchsdaten zusammen in beifolgender Tabelle zusammengestellt. Die „nichttödtlichen" Versuche und die „tödtlichen" sind voneinander getrennt, auch da, wo es sich um ein und dasselbe Thier handelt. Die Berechtigung zu dieser Trennung ergiebt sich ohne Weiteres aus der Verschiedenheit der Zahlen selbst. So beträgt z. B. die pro die resorbirte Menge bei den „nichttödtlichen" Versuchen fast $^1/_{10}$ der „tödtlichen", während sie bei den 8 tödtlichen Versuchen nur innerhalb enger Grenzen schwankt.

Die injicirten Mengen liegen zwischen 0,08 und 0,22 g Pb pro 1000 g Mittelgewicht. Der grösste Werth beträgt also fast das Dreifache des kleinsten. Vergleicht man mit dieser Reihe die nächste Columne (resorbirte Menge in Procent der eingespritzten, beide auf Mittelgewicht bezogen), so zeigt sich, dass die resorbirten Mengen in keiner Weise von den eingespritzten abhängen. In dem Fall VI z. B. mit der grössten injicirten Bleimenge wurde nur 1,1 pCt., im Falle V

Berechnungstabelle.

	Pb
Injicirte Menge	0,2538
Resorbirte Menge . . .	0,1236

Endberechnung.

	Pro 1000 g Mittelgewicht		Pro 1000 g Endgewicht	
	ganze Versuchsd.	pro die	ganze Versuchsd.	pro die
Resorbirte Menge . . .	0,0441	0,0007	0,0657	0,001

Resultate.

Menge pro 1000 g Endgewicht		Ausgeschiedene Menge pro 1000 g Mittelgewicht		Ausgeschiedene Menge pro 1000 g Endgewicht		Retinirte Menge pro 1000 g Endgewicht		Genauigkeit der Analysen in pCt.
für ganze Versuchsdauer	pro die	Gesammtmenge	in pCt. der resorbirt. Menge	Gesammtmenge	in pCt. der resorbirt. Menge	Gesammtmenge	in pCt. der resorbirten Menge	
Vergiftungen								
0,0030	0,0001	0	—	0	—	0,0054	100,0	100,09
0,0214	0,0001	0,0211	95,0	0,0203	95,0	0,0011	5,25	98,1
Vergiftungen								
0,0964	0,0014	0,0750	98,8	0,0955	99,0	0,0009	0,94	—
0,0857	0,0010	0,0682	97,2	0,0840	97,5	0,0018	2,09	—
0,0445	0,0009	0,0383	89,7	0,0400	89,7	0,0035	7,86	97,7
0,0677	0,0009	0,0544	94,0	0,0637	94,0	0,0014	2,07	98,1
0,7776	0,0012	—	—	—	—	—	—	—
0,0720	0,001	—	—	—	—	—	—	—
0,0657	0,001	—	—	—	—	—	—	—
0,0982	0,0021	—	—	—	—	—	—	—

und VII mit den kleinsten injicirten Mengen dagegen 75 und 76 pCt. resorbirt. Es sind eben für die Resorption, wie früher auseinander gesetzt, vor allem die geweblichen Verhältnisse der Injectionsstelle maassgebend.

Die resorbirten Mengen für die ganze Versuchsdauer, auf 1000 g Mittelgewicht berechnet, stimmen gut überein. Sie liegen zwischen 50 und 70 mg, wobei die niedrigen Werthe mehr zu den kurzen, die hohen mehr zu den langen Ueberlebungszeiten gehören.

Noch näher beeinander liegen die Werthe für die resorbirte Tagesmenge. Der grösste und der kleinste Werth beträgt 0,0008 und 0,001. Nur zwei Versuche fallen aus dieser Grenze etwas heraus, Versuch I mit 0,0014 und Versuch IX mit 0,0007. Worin diese Abweichung ihren Grund hat, ist mir nicht klar. Die Gesammtmengen dieser beiden Versuche liegen innerhalb der Werthe der anderen Versuche.

Diese Uebereinstimmung der resorbirten Mengen erhalten wir aber nur bei der Rechnungsaufstellung, wie wir sie hier durchgeführt haben,

d. h. bei einer auf Grund der Gewichtsbeobachtung vorgenommenen Theilung der Versuchszeiten von Katze II und IV in eine subtoxische und toxisch-letale Periode. Nur die letalen Perioden liefern Zahlen, die mit denen der anderen Versuche übereinstimmen. Die subtoxischen Perioden zeigen dagegen Werthe, die um etwa $^1/_8$—$^1/_{10}$ kleiner sind, und die ganze Versuchszeit zeigt Werthe, die weder in die subtoxische noch in die toxisch-letale Gruppe hineinpassen, sondern etwa in der Mitte zwischen beiden liegen. Diese Thatsache, dass sich also durch Berechnung ein solch deutlicher, der Grössenordnung der Zahlen entsprechender und die Verschiedenheit des Versuchsverlaufs befriedigend erklärender Unterschied ergiebt, scheint mir Beweis zu sein für die Richtigkeit dieser Rechnung.

Die Bestimmung der ausgeschiedenen Mengen ergiebt eine klare Antwort auf die Hauptfrage dieser Arbeit nach dem Verbleib der resorbirten Bleimenge. Was resorbirt wird, wird zum allergrössten Theil auch wieder ausgeschieden. Das zeigen übereinstimmend alle Versuche. Im Versuch VI, in dem in den Excreten des Thieres nur Spuren von Blei zu finden waren, wurden eben auch nur minimale Mengen von Blei, nämlich 2,5 mg, resorbirt. Der Werth, der hier für das Thier selbst bestimmt wurde, gilt zum Theil wohl sicher für die Ausscheidung mit. Das heisst, ein nicht unerheblicher Theil dieser Bleimenge hat garnicht im Körper des Thieres selbst gesteckt, sondern im Koth und ist nur, da der Koth vor der Analyse des Thieres nicht aus dem Darm entfernt wurde, als Thierwerth mitbestimmt worden.

Dies ist überhaupt ein Fehler, auf den bei keinem Versuch Rücksicht genommen wurde. Bevor das Thier selbst analysirt wurde, hätte der Koth aus seinem Darm entfernt werden müssen. Dies ist nicht geschehen, und so sind wohl bei den meisten Thieren die als retinirt gefundenen Bleimengen etwas zu hoch. Der niedrigste Werth, 0,0009 g Pb pro 1000 g Endgewicht = 0,9 pCt. der resorbirten Menge wird wohl der beste sein, und dieser Werth entspricht genau der pro die resorbierten Menge. Wenn also am Schluss des Versuches noch Blei vom Depot aus durch den Körper floss, so ist damit schon dieser Werth erreicht. Eine eigentliche Retention im Körperinnern, also in den Geweben oder Zellen ist also nicht anzunehmen.

Mechanismus der chronischen Bleivergiftung.

Wir müssen uns also auf Grund dieser Berechnungen den Mechanismus der hier erzeugten experimentellen Bleivergiftung so vorstellen, dass das im Depot befindliche unlösliche Bleisalz in eine körperlösliche Verbindung übergeführt wird. Diese, vermuthlich eine Bleieiweissverbindung, tritt dann in die Circulation ein, durchfliesst den Körper und verlässt ihn wieder durch Urin und Koth. Wir stellen uns vor, dass das Blei auf seinem Wege durch den Körper wohl mit allen Zellen des Organismus in Berührung kommt, nirgends aber in irgendwie in Betracht kommenden Mengen retinirt wird. Werden einzelne Organe bei chronischer Bleivergiftung auf Blei untersucht, so findet man natürlich überall Blei, auch im Nervensystem, da eben der Blut- und Säftestrom überall

hinkommt. Keineswegs aber ist hiermit gesagt, dass das Metall in die Zellen selbst eintritt und hier verankert wird, etwa nach Art der Alkaloide. Oder mehr chemisch gesprochen: wir dürfen uns auf Grund dieser Versuche nicht vorstellen, dass das Blei, das der Körper gelöst und in löslicher Form in die Circulation gebracht hat, mit den chemischen Individuen der Zelle sich umsetzt und dabei wieder unlöslich wird.

Gerade für diese letzte Ansicht ist in neuester Zeit ein — ich möchte sagen — directer Beweis erbracht worden. A. Riva[1]) hat an Thieren nach subcutaner Bleiacetatzufuhr nachweisen können, dass sowohl im Blut wie in der Leber das Blei nur in der Globulinfraction der Eiweisskörper zu finden ist, während alle anderen Fractionen, so namentlich die Nucleoproteidfraction stets bleifrei blieb. Das will sagen, das Blei geht wahrscheinlich als Bleialbuminat in Lösung und bleibt in dieser löslichen Form selbst beim Durchgang durch ein zu Umsetzungen so reichlich Gelegenheit bietendes Organ wie die Leber.

Mit diesen Ausführungen haben wir uns in der Anfangs gestellten Frage: Retinirtes Blei oder Bleistrom? für die letztere Möglichkeit entschieden. Es fragt sich, ob wir uns über diesen Bleistrom genauere quantitative Vorstellungen bilden können. Dies ist nicht leicht, denn, wie vor allem Versuch IV wahrscheinlich macht, ändert der Bleistrom seine Dichte, und zwar nimmt dieselbe im Laufe des Versuches zum Theil wohl ganz erheblich zu. Trotzdem aber können wir über die Quantität des Stromes zum mindesten für einen kurzen Zeitraum bestimmte Anschauungen gewinnen. Zu beachten ist, dass wir es mit einer dreidimensionalen Grösse zu thun haben: Eine bestimmte Menge Blei fliesst in bestimmter Zeit durch eine bestimmte Körpermenge. Diese drei Factoren sind quantitativ bestimmbar und liefern uns die Formel für diesen Strom. Für die vorliegenden Versuche lautet sie: In einem Tag fliesst 1 mg durch 1000 g Thier. Dies wäre der Werth für einen in etwa 50—60 Tage zum Tode führenden Bleistrom. Der minimaltödtliche Werth liegt etwa bei 0,7 mg. Ein sicher nichttödtlicher Werth ergiebt sich aus der Periode I des II. Versuches mit 0,1 mg. Das quantitative Moment liegt also in der Dichte des Stromes, viel weniger, wie schon Anfangs vermuthet wurde, in der Zeitdauer der Bleieinwirkung.

Interessant ist die Rolle, die die Zeit in diesen Versuchen spielt. Der mit dem obigen Werth bestimmte Bleistrom muss etwa 50—60 Tage einwirken, bis der Tod eintritt. Dagegen scheint für die subtoxischen Dosen auch ein sehr langer Zeitraum, wie er im Versuch II mit 170 Tagen zur Beobachtung kam, nicht zur Erkrankung zu führen.

Was bedeuten diese 50—60 Tage? Hier steckt offenbar ein Factor ganz allgemein pathologischen Geschehens. Zu seiner Erklärung stehen uns vorläufig nur Begriffe, wie etwa Erlöschen der Widerstandsfähigkeit, dauernde Einwirkung tödtlicher Giftdosen etc., zur Verfügung, während jeder Versuch, hier mit exacten chemischen oder physikalischen Vorstellungen vorzudringen, verschlossene Thüren findet.

1) A. Riva, Arch. di farmac. sperim. e science. 1912. Vol. 11. p. 406—410, cit. nach Centralbl. f. innere Med. 1913. Bd. 5. S. 2.



Es fragt sich nun, ob die hier im Experiment gewonnenen Anschauungen auch für die menschliche Pathologie Giltigkeit haben. Ich stehe nicht an, diese Frage zu bejahen. Auch bei der Bleivergiftung des Menschen wird das Metall wohl stets in unlöslicher Form aufgenommen. Auch hier wird gewissermaassen ein Depot angelegt, nur nicht in so scharf umgrenzter Form im subcutanen Gewebe, sondern mehr diffus im Magendarmcanal, vielleicht auch in den Lungen. In diesen Depots wird das Blei in lösliche Form übergeführt und durchdringt von hier aus den Körper genau wie im Experiment. Die Form, in der das Blei im Organismus kreist, ist wohl nie die, in der es in den Körper eindringt, sondern wohl stets eine unter Einwirkung des Magensaftes und der Gewebssäfte veränderte. Auch hier wird es sich um eine Bleisalzeiweissverbindung handeln.

Zum Schluss möchte ich noch einen von B. Kaltenbach[1]) beschriebenen Fall von gewerblicher Bleivergiftung mittheilen, der an Anschaulichkeit und causaler Durchsichtigkeit gewinnt, wenn man die hier entwickelten Anschauungen über den Mechanismus der chronischen Bleivergiftung auf ihn überträgt. Eine Arbeiterin, die mit Quecksilbercyanit und Blei zu thun hatte, arbeitete täglich $8^1/_2$ Stunden und war dabei völlig gesund. Die Arbeitszeit wurde dann auf $10^1/_2$ Stunden erhöht. Da erkrankte sie nach 3 Monaten unter schweren Erscheinungen einer chronischen Bleivergiftung. Nach einer dreimonatlichen Kur war sie wieder hergestellt und nahm ihre alte Thätigkeit wieder auf mit $8^1/_2$ stündiger Arbeitszeit. Nach einem Jahr war sie noch völlig gesund. Es liegt nahe, zu überlegen, dass sie bei $8^1/_2$ Stunden Arbeit zwar auch Blei aufnahm, dass der dadurch bedingte Werth des Bleistromes aber noch nicht die minimale toxische Dosis erreichte, dass dies aber der Fall war, als sie $10^1/_2$ Stunden täglich arbeitete.

Ich hoffe, mit dieser Arbeit bewiesen zu haben, dass, wie Straub vermuthete, der Mechanismus der chronischen Bleivergiftung von dem Bleistrom beherrscht wird, nicht dagegen von der retinirten Menge, wie ich auf Grund meiner ersten Arbeit über diese Frage glaubte. Dagegen haben sich für die Straub'sche Annahme, das quantitative Moment stecke in der Zeitdauer der Bleieinwirkung — vielleicht wegen der experimentellen Schwierigkeit, die Resorption quantitativ zu beherrschen — keinerlei Anhaltspunkte ergeben, vielmehr scheint diese Rolle, in der Hauptsache wenigstens, der Dichte des Bleistromes zuzufallen.

Zusammenfassung.

1. Zum Zustandekommen einer chronischen Bleivergiftung bedarf es eines Bleistromes, der den Körper durchfliesst. Dieser Bleistrom muss eine gewisse Dichte haben und muss eine gewisse Zeit lang fliessen.

2. Bei Katzen, denen Bleicarbonat subcutan einverleibt wurde, berechnet sich der Durchschnittswerth des Bleistromes auf 1 mg pro die und pro 1000 g Versuchsmittelgewicht. Dieser Strom muss dann mit dieser Durchschnittsdichte etwa 50—60 Tage lang einwirken.

3. Eine nachweisbare Retention von Blei findet nicht statt.

1) B. Kaltenbach, Inaug.-Diss. Leipzig 1908.



XVIII.

Aus der medicinischen Klinik der Akademie für praktische Medicin zu Düsseldorf (Prof. A. Hoffmann).

Untersuchungen über Veränderungen der Blutconcentration.

Von

R. Busch,
Medicinalpraktikant.

(Hierzu Tafel XIII.)

Das im Thierkörper circulirende Blut steht unter der Einwirkung eines dauernden Zu- und Abflusses aus den Geweben und in die Gewebe, bezw. aus dem Lymphsystem und in das Lymphsystem. Durch die früheren Arbeiten von Grawitz[1]), die neuerdings durch die Discussion zwischen Plehn[2]) und Grawitz zur weiteren Forschung in dieser Richtung führten, ist Folgendes festgestellt[3]): „Das Gesammtblut ist nicht als ein abgeschlossenes Organ von invariabelem Volumen anzusehen, sondern steht durch das die Capillaren umgebende System von Lymphräumen in ununterbrochenem Austausche von Stoffen mit den Flüssigkeiten der Gewebe. Die Blutmischung kann durch chemische, physikalische und nervöse Einflüsse vorübergehend geändert werden, und zwar können diese Aenderungen sehr schnell eintreten dadurch, dass Flüssigkeit oder fremde Stoffe durch die Capillarwände in die umgebenden Lymphstalten treten und umgekehrt Lymphe in das Blut eintritt. Das Blut hat die Eigenschaft, alle die Aenderungen in kurzer Frist auszugleichen, die fremden resp. überflüssigen Stoffe auszuscheiden und wieder in sein mittleres Volumen und Concentrationsverhältniss zurückzukehren. Dieser Ausgleich tritt, soweit es sich um Flüssigkeits-Zu- oder -Abnahme im Blute handelt, einerseits im Capillargebiet selbst, andererseits im Lungengewebe ein; im letzteren scheint besonders für länger dauernde Blutdruckänderungen eine wichtige Stätte der Regulation des Flüssigkeitsgehaltes im Blut vorhanden zu sein.“ Bemerkenswerth in dieser Richtung sind ferner die Arbeiten von Schultze[4]), einem Schüler von Grawitz. Aus ihnen lassen sich, wenn auch keine absoluten, so doch relative Zahlen gewinnen über die Grösse des Flüssigkeitsaustausches und über gewisse Formen seiner Beeinflussung. Man ist erstaunt, welch' grosse Flüssigkeitsmengen im Verlauf von 24 Stunden im Thierorganismus hin- und herbewegt werden.

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. S. 459. Bd. 22. S. 411.
2) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 94. S. 1 und Bd. 95. S. 569.
3) Grawitz, Arch. f. klin. Med. Bd. 91. S. 606.
4) Folia serologica. S.-A. 1910.



Gerade durch die Untersuchung von Magnus[1]) und seinen Schülern sind wir jüngst erst wieder in exacter Weise darüber orientirt worden, wo die sogen. Wasser- und Salzdepots in dem thierischen Organismus zu suchen sind, und mit welcher Schnelligkeit im Thierexperiment, sowohl im acuten wie chronischen, bestimmte, mehr oder minder grosse Wassermengen oder auch Serummengen aus der Blutbahn in das Gewebe oder umgekehrt geschafft werden.

Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung, wie die physikalischen Eigenschaften des arteriellen und venösen Blutes, haben gezeigt, dass hier ausser dem veränderten Gasgehalt auch sonstige Differenzen bestehen und nach dem, was schon über den dauernden Austausch, zwischen Blut und Gewebe resp. Lymphe gesagt wurde, ein Austausch der sich vorwiegend im Gebiet des Capillarsystems abspielt, ist es nicht zu verwundern, dass wir bei Blutentnahmen vor und hinter solchen Capillargebieten verschiedene Werthe in der oben angedeuteten Richtung finden müssen.

Da nun im Grossen und Ganzen das Blut im Thierkörper vier Capillarsysteme durchläuft, nämlich

I. das zwischen rechter Kammer und linkem Vorhof eingeschaltete, den Lungen- oder kleinen Kreislauf,
II. den weit ausgebreiteten, durch sämmtliche Gewebe sich erstreckenden grossen Kreislauf zwischen linker Kammer und rechtem Vorhof;
III. das Capillarsystem der Leber und
IV. der Niere,

so stehen reichlich Möglichkeiten der Abnahme und Aufnahme von Wasser, krystalloiden und colloiden Stoffen zur Verfügung, d. h. den Substanzen, die bei den vorliegenden Untersuchungen hervorgehoben werden sollen.

Es soll nämlich Aufgabe der folgenden Untersuchungen sein, durch Experimente am Thier und Menschen mit Hülfe einer möglichst einwandfreien Methode zu studiren, wie gross in Folge bestimmter Eingriffe die Veränderlichkeit der Blutdichte in den einzelnen Gefässgebieten ist und wie lange die Veränderungen anhalten.

Zur Untersuchung der Concentration des Blutes wählte ich die refractometrische Methode. Durch das Pulfrich'sche Eintauchrefractometer ist uns ein einfaches Mittel an die Hand gegeben, in exactester Weise den Eiweissgehalt des Blutes mit ganz geringen Serummengen zu bestimmen. Da nach Magnus[2]) der Eiweissaustritt aus dem Blut der Wasserbewegung parallel geht, steht uns in dem Pulfrich'schen Refractometer auch eine exacte Untersuchungsmethode zur Verfügung, die Wasserconcentrationsänderungen im Blut festzustellen. Genaue Blutuntersuchungen mit diesem Instrument im Vergleich zu anderen Methoden

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 44. S. 68, 396.
2) Arch. f. exp. Pathol. u. Ther. Bd. 44. S. 98.



stehen uns durch Arbeiten von Emil Reiss[1]), dem wir die exacte Durcharbeitung der Methode im Thierexperiment und in der Klinik verdanken, zur Verfügung und zwar durch seine Arbeit: „Die refractometrische Blutuntersuchung und ihre Ergebnisse für die Physiologie und Pathologie des Menschen."

Die Thierversuche bewegten sich, kurz gesagt, in folgendem Rahmen:

An mittelschweren Kaninchen wurde zunächst einfacher Blutverlust hervorgerufen, physiologische Kochsalzlösung wurde in grösseren und kleineren Mengen infundirt, schliesslich wurden intravenöse Injectionen hypertonischer NaCl-Lösungen (5 und 10 proc.) in kleineren Mengen vorgenommen. Die Blutentnahme erfolgte an den verschiedensten Gefässgebieten und erstreckte sich theilweise auf eine Zeit bis zu $1^1/_2$ Stunden. Die Untersuchungen am Menschen beschränkten sich auf intravenöse Injectionen von hypertonischen Kochsalzlösungen und darauf folgender venöser und capillarer Blutentnahme, immer derselben Blutgebiete. Die Thiere wurden mit Urethan (2 g auf 1 kg Körpergewicht), das in Wasser gelöst unter die Haut gespritzt wurde, narkotisirt. Die völlige Narkose trat nach 20—30 Minuten ein, Athmung und Herzthätigkeit waren meist während des ganzen Versuches gut. Nach Freilegung beider Venae jugulares und Arteriae carotides erfolgte die Laparotomie. Darauf wurden Vena cava inferior, Vena portae und Vena hepatica gut zugänglich gemacht. In den Pausen zwischen den verschiedenen Eingriffen wurden die Gewebe vor Wärme und Wasserverlust durch Bedecken mit feuchtwarmen Tüchern geschützt. Eine weitere Vorsichtsmaassregel war die, dass allzu heftiges Zerren am Zwerchfell vermieden werden musste, was besonders bei der Blutentnahme aus der Vena hepatica leicht eintreten konnte. Wir sahen öfters bei diesem Kunstfehler plötzliches Aufhören der Athmung und Herzthätigkeit. Zur Blutentnahme wurden U-förmig gebogene Röhrchen von 3,5 mm und 4,5 cm Schenkellänge benutzt. Im Durchschnitt wurde in ein Röhrchen $^1/_2$ ccm Blut aufgesaugt, was mittelst Wägung festgestellt wurde. Feine Hohlnadeln wurden mittelst eines Stückchen Gummischlauchs an ihrem einen Ende armirt, während ein längerer Gummischlauch an der anderen Seite zum Ansaugen diente. Durch die feinen Nadeln waren die Gefässwand-Läsionen nur gering, und es kam daher nur zu ganz geringen Nachblutungen, die selten durch Anlegen von Klammern gestillt zu werden brauchten.

Bei den Infusionsversuchen wurde in eine der Jugularisvenen eine Glascanüle eingebunden, und an diese unter fliessendem Wasser die Bürette. Zur Injection von Lösungen wurde theils die Vena jugularis, theils die Vena cava inferior benutzt. Nach der Blutentnahme wurden die Glasröhrchen sofort an beiden Enden mit Paraffin zugeschmolzen und darauf solange centrifugirt, bis sich das Serum gut abgesetzt hatte, was nach 10 Minuten in genügender Weise erfolgt war.

In Folgendem seien nun die verschiedenen Versuche geschildert und erläutert.

Die ersten drei Versuche waren lediglich Aderlassversuche. Zur

1) Ergebn. d. inneren Med. u. Kinderheilk. Bd. 10. S. 531.



genauen Controle lasse ich die jedesmalige Tabelle und Curve (vgl. die Tafel) des Versuches folgen:

Versuch I. 12. 2. 13. 5 Pfd. schweres Kaninchen.

Ort der Entnahme	Zeit der Entnahme	Skalentheile	Eiweiss pCt.
Vena cava inferior . . .	6 Uhr 33 Min.	53,0	6,767
„ hepatica	6 „ 33 „	53,37	6,844
„ portae	6 „ 37 „	54,146	7,006
„ hepatica	6 „ 37 „	53,8	6,959
Arteria carotis	6 „ 39 „	51,75	6,503
Vena jugularis	6 „ 39 „	52,835	6,727
„ iliaca com.	6 „ 43 „	50,21	6,164
„ hepatica	6 „ 46 „	52,696	6,702
„ cava inferior . . .	6 „ 46 „	50,83	6,301
„ hepatica	6 „ 57 „	50,446	6,221
„ cava inferior . . .	6 „ 57 „	49,2	5,946
Rechter Ventrikel . . .	7 „ 03 „	48,72	5,784
Linker „	7 „ 03 „	50,25	6,174

Der erste Versuch zeigt uns, dass das Blut, aus den verschiedensten Körperregionen entnommen, die verschiedensten Eiweisswerthe aufweist und damit die verschiedene Wasserconcentration angiebt. Bei vergleichenden Untersuchungen, die sich über $^1/_2$ Stunde erstreckten, sahen wir, dass sich die ursprünglich bestandene Differenz an Eiweissprocenten an verschiedenen Gefässgebieten, fast bis zum Ende, aufrecht erhält. Einen schönen Vergleich lässt in unserem ersten Versuch die Vena cava inferior und Vena hepatica zu. Das Blut aus der Vena cava inferior wurde natürlich unterhalb des Zuflusses der Vena hepatica entnommen. Die Gesammtentnahme von Blut betrug nach genauen Wägungen 7 ccm. Nehmen wir bei einem mittelschweren Kaninchen eine Gesammtblutmenge von 200 ccm an, so betrug die Entnahme 3,5 pCt. Bei dieser Mengenentnahme fiel der Eiweissgehalt um 0,7 pCt. der Gesammtmenge und um 10,0 pCt. des Anfangswerthes (s. Curve 1 der Tafel).

Wir erhalten somit das Resultat, dass der Eiweissgehalt des Blutes stärker sinkt als nach der Blutentnahme anzunehmen wäre. Auf diese histogene Verdünnung hat von den Velden[1]) hingewiesen und diese hydrämische Plethora mit Autotransfusion bezeichnet.

Versuch II. 18. 2. 1913.

Ort der Entnahme	Zeit der Entnahme	Scalentheile	Eiweiss pCt.
Vena portae	10 Uhr 9 Min.	49,44	5,976
„ cava inferior . .	10 „ 9 „	49	5,902
„ hepatica	10 „ 10 „	50	6,12
„ portae	10 „ 10 „	49	5,902
„ jugularis	10 „ 12 „	47,74	5,627
Arteria carotis	10 „ 12 „	48,67	5,830
Vena cava inferior . .	10 „ 22 „	48,81	5,860
„ hepatica	10 „ 24 „	48,75	5,847
Arteria carotis	10 „ 26 „	47,4	5,553
Vena cava inferior . .	10 „ 26 „	47,25	5,52
Linker Ventrikel . . .	10 „ 31 „	48,21	5,73

1) Verhandl. d. Congr. f. innere Med. 1910.



Unser zweiter Versuch, bei dem ebenfalls bei den verschiedensten Gefässgebieten Blutentnahmen gemacht wurden, lässt einen Vergleich zu zwischen drei verschiedenen Gefässen: der Vena hepatica, Vena cava inferior und der Arteria carotis. Auch hier wiederum gleichmässiger Abfall der Blutconcentration in den verschiedenen Gebieten. Drücken wir die gefundenen Werthe wieder im Procentgehalt aus, so erhalten wir: Blutentnahme 5,5 ccm = 2,75 pCt. Eiweissprocentverminderung 0,3 pCt. der Gesammtmenge und 5,0 pCt. des Anfangswerthes (s. Curve 2 der Tafel).

Das Resultat stimmt also mit dem zuerst gefundenen überein, dass der Eiweissgehalt stärker sinkt als nach der Blutentnahme anzunehmen wäre.

Versuch III. 22. 2. 1913.

Ort der Entnahme	Zeit der Entnahme	Scalentheile	Eiweiss pCt.
Vena portae	12 Uhr 17 Min.	51,9	6,53
„ hepatica	12 „ 17 „	53,13	6,79
„ cava inferior . . .	12 „ 18 „	50,53	6,234
„ jugularis	12 „ 18 „	51,4	6,422
„ cava inferior . . .	12 „ 22 „	50,2	6,16
Arteria carotis	12 „ 27 „	48,0	5,684
Linker Ventrikel	12 „ 34 „	47	5,466
Rechter „	12 „ 34 „	46,85	5,433
	Geblähte Lunge.		
Linker Ventrikel	12 Uhr 35 Min.	47,4	5,553
Rechter „	12 „ 35 „	48,1	5,706
(Collabirte Lunge).			

Bei dem dritten Aderlassversuch ist eine Vergleichsreihe nicht gegeben, doch zeigen auch hier Untersuchungen an den verschiedenen Gefässgebieten, im Vergleich zu den vorigen Versuchen, constante Befunde. Wir finden nämlich hei allen drei Versuchen im Vergleich des Hepaticablutes mit dem aus der Vena cava inferior, dass das erstere regelmässig einen höheren Eiweissgehalt aufweist, von durchschnittlich 0,46 pCt. des Gesammtblutes und von 7,0 pCt. des Anfangswerthes.

Bei Vergleichen des Blutes vor und nach Durchfluss durch den kleinen Kreislauf finden wir bei dem ersten und dritten Versuch entgegengesetzte Resultate, bei dem zweiten Versuch gelang nur eine Entnahme aus dem linken Ventrikel.

Zum Vergleich, ob die Eiweissverminderung gleichen Schritt hielt mit der Wasservermehrung im Blut, wurden Infusionsversuche mit grösseren und kleineren Mengen physiologischer NaCl-Lösung angestellt.

Versuch IV. 28. 2. 1913.

Ort der Entnahme	Zeit der Entnahme	Scalentheile	Eiweiss pCt.
Vena cava inferior . . .	6 Uhr 9 Min.	53	6,708
„ portae	6 „ 9 „	54	6,984
Infusion von 17 ccm physiol. NaCl-Lösung in die Vena jugularis von 6 Uhr 15 Min. bis 6 Uhr 17,5 Min.			
Vena portae	6 Uhr 22 Min.	49,15	5,934
„ cava inferior . . .	6 „ 22 „	48	5,684
„ portae	6 „ 26 „	49,65	6,044



Ort der Entnahme	Zeit der Entnahme	Scalentheile	Eiweiss pCt.
Vena cava inferior . . .	6 Uhr 26 Min.	49,4	5,989
" portae	6 " 35 "	48,75	5,787
" cava inferior . . .	6 " 35 "	48,7	5,776
Infusion von 10 ccm physiol. NaCl-Lösung in die Vena jugularis von 6 Uhr 39 Min. bis 6 Uhr 41 Min.			
Vena portae	6 Uhr 43 Min.	48,75	5,787
" cava inferior . . .	6 " 43 "	47	5,466
" portae	6 " 48 "	47	5,466
" cava inferior . . .	6 " 48 "	47	5,466
Rechter Ventrikel . . .	6 " 50 "	47,7	5,618
Linker " . . .	6 " 50 "	47,5	5,675

Den Verlauf dieses Infusionsversuches ergiebt die Curve 3 der Tafel und die Tabelle.

Das Resultat ist folgendes: Nach der Infusion von 12 ccm physiologischer NaCl-Lösung in die Vena jugularis erfolgte in der Vena portae ein prompter Abfall des Eiweissgehaltes von 1,05 pCt. der Gesammtmenge und 14,3 pCt. des Anfangsgehaltes. Dabei betrug die Wasserzufuhr 12 ccm = ca. 5 pCt. der Gesammtblutmenge. Die Blutentnahme betrug 2 ccm = 1 pCt. Die Werthe, die in der Vena cava inferior gefunden wurden, verhalten sich ähnlich. Erster Eiweissabfall um 1,02 pCt. der Gesammtmenge und 15,2 pCt. des Anfangsgehaltes.

Der Eiweissgehalt des Blutes steigt nach kurzer Zeit, und zwar in 4 Minuten, in beiden Gefässen, in der Vena portae um 0,11 pCt. der Gesammtmenge und 1,8 pCt. des letzten Werthes, in der Vena inferior um 0,3 pCt. der Gesammtmenge und 5 pCt. des letzten Werthes.

Nach der zweiten Infusion von 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung = 5 pCt. der Gesammtblutmenge erfolgt in der Vena portae ein Eiweissabfall von 0,578 pCt. der Gesammtmenge und 9,66 pCt. des letzten höchsten Werthes, in der Vena cava inferior von 0,523 pCt. der Gesammtmenge und 8,66 pCt. des letzten höchsten Werthes.

Die Blutentnahme betrug diesmal 4 ccm, also 2 pCt. der Gesammtblutmenge.

Vergleichen wir nun den Anfangs- und Schlussgehalt an Eiweiss in den beiden Gefässen und berücksichtigen die Menge der Infusionsflüssigkeit von 22 ccm = ca. 10 pCt. einerseits und die des entnommenen Blutes von 6 ccm = 3 pCt. andererseits, so erhalten wir folgende Werthe: Sinken des Eiweissgehaltes in der Vena portae um 1,5 pCt. der Gesammtmenge und 21 pCt. des Anfangswerthes, in der Vena cava inferior um 1,2 pCt. der Gesammtmenge und 18,5 pCt. des Anfangswerthes.

Schon dieser eine Infusionsversuch im Vergleich zu dem Aderlassversuche zeigt deutlich, dass ein geringer Aderlass von 3,5 pCt. Blutentnahme verhältnissmässig besser im Stande ist, eine Blutverdünnung herbeizuführen, als es eine grosse Menge Infusionsflüssigkeit vermag.

Von diesem Gedanken ausgehend, ging ich mit einer Gewaltmaassregel vor, indem ich einem Kaninchen in abwechselnd grossen

und kleinen Mengen bis zu 200 ccm physiologischer NaCl-Lösung, also 100 pCt. der Gesammtblutmenge infundirte.

Versuch V. 4. 3. 1913.

Ort der Entnahme	Zeit der Entnahme	Scalentheile	Eiweiss pCt.
Vena cava inferior . . .	6 Uhr 30 Min.	53,5	6,876
„ portae	6 „ 30 „	53,0	6,768
„ jugularis	6 „ 36 „	52,4	6,638
Arteria carotis	6 „ 37 „	51,1	6,375
Infusion von 16 ccm physiol. NaCl-Lösung in die Vena jugularis um 6 Uhr 38 Min.			
Vena cava inferior . . .	6 Uhr 41 Min.	48,3	5,749
„ portae	6 „ 42 „	48,0	5,684
„ cava inferior . . .	6 „ 48 „	48,0	5,684
„ portae	6 „ 49 „	48,65	5,825
„ cava inferior . . .	6 „ 51 „	48,5	5,793
„ portae	6 „ 53 „	48,6	5,814
Infusion von 15 ccm physiol. NaCl-Lösung in die Vena jugularis von 6 Uhr 53 Min. bis 6 Uhr 55 Min.			
Vena cava inferior . . .	6 Uhr 59 Min.	47,3	5,531
„ portae	7 „ — „	47,3	5,531
„ cava inferior . . .	7 „ 2 „	47,65	5,608
„ portae	7 „ 5 „	47,84	5,649
Infusion von 101 ccm physiol. NaCl-Lösung in die Vena jugularis von 7 Uhr 4 Min. bis 7 Uhr 47 Min.			
Vena cava inferior . . .	7 Uhr 49 Min.	40,3	4,005
„ portae	7 „ 50 „	39,5	3,808
„ cava inferior . . .	7 „ 51 „	40,0	3,94
„ portae	7 „ 52 „	39,75	3,883
Infusion von 9 ccm physiol. NaCl-Lösung in die Vena jugularis von 7 Uhr 52 Min. bis 7 Uhr 53 Min.			
Vena cava inferior . . .	7 Uhr 55 Min.	40,4	4,027
„ portae	7 „ 56 „	39,6	3,852
Infusion von 54 ccm physiol. NaCl-Lösung in die Vena jugularis von 7 Uhr 57 Min. bis 8 Uhr.			
Vena cava inferior . . .	8 Uhr 2 Min.	38,0	3,50
„ portae	8 „ 6 „	38,3	3,566
„ cava inferior : . .	8 „ 7 „	37,5	3,39
„ portae	8 „ 8 „	37,4	3,368
8 Uhr 10 Min. Thorax rechts eröffnet, Herzbeutel und rechte Lunge collabirt, linke Lunge athmet.			
Rechter Ventrikel . . .	8 Uhr 12 Min.	38,1	3,522
Gewebe sehr ödematös, im Abdomen sanguinolente Flüssigkeit.			

Die Resultate seien hier mitgetheilt. Genau wie im ersten Infusionsversuch erfolgte nach der ersten Infusion von 16 ccm physiologischer NaCl-Lösung = 8 pCt. der Gesammtblutmenge eine Eiweissverminderung: in der Vena cava inferior um 1,13 pCt. der Gesammtmenge und 16,4 pCt. des Anfangswerthes, in der Vena portae um 1,08 pCt. der Gesammtmenge und 15,9 pCt. des Anfangswerthes.



Durch Blutentnahme geht 1 pCt. Blut verloren. In der folgenden Pause zeigt der Eiweissgehalt keine wesentliche Veränderung, auch die 12 Minuten nach der ersten Infusion gemachte Infusion von 15 ccm vermag keine besonderen Aenderungen hervorzurufen. Der Eiweissgehalt des Blutes bleibt also 20 Minuten gleich, bis zu dem Moment, wo der dritte grosse Einlauf von 100 ccm erfolgte. Rechnen wir die bereits zur Blutmenge hinzugekommene physiologische NaCl-Lösung zum circulirenden Blut, so beträgt der Einlauf von 101 ccm 43,7 pCt. der Gesammtmenge, wenn nicht, dann beträgt sogar die Wasserzugabe 50,5 pCt.

Vergleichen wir nun die Eiweisswerthe kurz vor und kurz nach der Infusion, so erhalten wir eine Eiweissherabminderung in der Vena cava inferior um 1,668 pCt. der Gesammtmenge und 29,8 pCt. des letzten Werthes um 7 Uhr 2 Min., in der Vena portae um 1,841 pCt. der Gesammtmenge und 32,87 pCt. des letzten Werthes um 7 Uhr 3 Min.

Eine Blutentnahme war inzwischen erfolgt um 4 pCt. der Anfangsblutmenge, 6 Minuten nach der Wasserzugabe von 101 ccm erfolgte eine solche von 9 ccm, ganz ohne erwarteten Erfolg, ja der Eiweissgehalt zeigt Neigung, etwas zu steigen. Erst der nach 4 Minuten folgende Einlauf von 59 ccm, wiederum in die Vena jugularis, zeigt eine Eiweissverminderung, und zwar in der Vena cava inferior um 0,637 der Gesammtmenge und 15,75 pCt. des letzten Werthes um 7 Uhr 55 Min., in der Vena portae um 0,484 pCt. der Gesammtmenge und 12,7 pCt. des letzten Werthes um 7 Uhr 56 Min.

Eine Blutentnahme war inzwischen erfolgt um 6,25 pCt. der Anfangsblutmenge. Die Gesammteiweissdifferenz zwischen der ersten und letzten Blutentnahme in der Vena cava inferior und der Vena portae betrug in der Vena cava inferior 3,48 pCt. der Gesammtmenge und 49,27 pCt. des Anfangswerthes, in der Vena portae 3,4 pCt. der Gesammtmenge und 50 pCt. des Anfangswerthes (s. Curve 4 der Tafel).

Bei dem ganzen Versuch erfolgte eine Blutentnahme von 6,25 pCt. der Gesammtmenge, eine Wasserzufuhr von 100 pCt. der Gesammtblutmenge. Der Eiweissgehalt sank um 50 pCt. des Anfangswerthes. An dem Sinken des Eiweissgehaltes hatte die Infusion von 101 ccm den grössten Antheil, dann folgt der erste Einlauf mit 16 ccm, hinter dem der letzte Einlauf von 59 ccm in Bezug auf Eiweissverminderung zurückbleibt. Während des ganzen Versuches war die Herz- und Athmungsthätigkeit des Versuchsthieres ausgezeichnet, nur einmal wurde die Blase entleert, die sich nur langsam nachfüllte, während die Bauch- und Pleurahöhle gegen Ende des Versuches sich mit einigen Cubikcentimetern blutig-seröser Flüssigkeit füllten. Die Versuche zeigten, dass die Concentrationsänderung des Blutes in allen Gefässgebieten ziemlich in gleicher Weise verlief, dass bei starker Veränderung der Concentration diese in allen Gefässen sich ungefähr gleich verhielt, während bei kleineren Veränderungen sich insofern eine Schutzwirkung der Leber zeigte, als in der Vena hepatica die Concentrationsänderung nicht so intensiv war.

Nach diesen Infusionsversuchen, durch die wir ziemlich beliebig die Concentration des Blutes beeinflussen konnten, stellten wir weitere Ver-



suche in der Richtung an, dass wir hypertonische NaCl-Lösungen intravenös spritzten, und zwar 5 und 10 proc. Lösungen in Mengen von 5 bezw. 2 ccm. Die Blutentnahme erfolgte meist gleichzeitig in kleineren und grösseren zeitlichen Zwischenräumen aus der Vena hepatica, Vena portae und Vena cava inferior. Bei unserem ersten Versuch mit hypertonischer Lösung spritzten wir 5 ccm einer 5 proc. NaCl-Lösung in die Vena jugularis.

Versuch VI. 7. 3. 1913.

Ort der Entnahme	Zeit der Entnahme	Scalentheile	Eiweiss pCt.
Vena portae	11 Uhr 25 Min.	51,0	6,336
„ cava inferior . .	11 „ 25 „	51,3	6,381
„ hepatica	11 „ 27 „	51,0	6,336
„ jugularis	11 „ 29 „	50,0	6,12
11 Uhr 34 Min. Injection von 5 ccm 5 proc. NaCl-Lösung in die Vena jugularis.			
Vena cava inferior . .	11 Uhr 37 Min.	46,3	5,313
„ portae	11 „ 37 „	46,65	5,39
„ hepatica	11 „ 38 „	47,3	5,531
„ cava inferior . .	11 „ 42 „	46,50	5,357
„ portae	11 „ 44 „	46,50	5,357
„ hepatica	11 „ 45 „	47,2	5,509
„ cava inferior . .	11 „ 50 „	47,3	5,531
„ portae	11 „ 50 „	47,0	5,466
„ hepatica	11 „ 55 „	47,9	5,661
„ cava inferior . .	12 „ — „	47,0	5,466
„ portae	12 „ — „	47,0	5,466
„ cava inferior . .	12 „ 4 „	47,3	5,531
Rechter Ventrikel . .	12 „ 7 „	46,7	5,401
Linker „ . .	12 „ 7 „	46,4	5,335
„ „ . .	12 „ 12 „	47,6	5,597
Rechter „ . .	12 „ 12 „	47,75	5,630

Der Erfolg war nun folgender: 3 resp. 4 Minuten nach der intravenösen Injection haben wir einen Eiweissabfall in der Vena portae um 0,946 pCt. der Gesammtmenge und um 14,92 pCt. des Anfangswerthes; es war eine Blutentnahme von 1 pCt. erfolgt. In der Vena cava inferior um 1,058 pCt. der Gesammtmenge und um 16,56 pCt. des Anfangswerthes; die Blutentnahme betrug 1,25 pCt. In der Vena hepatica um 0,805 pCt. der Gesammtmenge und um 12,79 pCt. des Anfangswerthes; die Blutentnahme betrug 1,5 pCt. (s. Curve 5 der Tafel).

Vergleichen wir dieses Resultat mit dem des Aderlasses und Infusionsversuches, so erhalten wir ungefähr überall gleiche Werthe des Eiweissabfalles. Dieser Eiweissabfall war bei dem Aderlass ein constant gleichmässig verlaufender, während bei den Infusionsversuchen eine Zeit des Eiweissanstiegs zu beobachten war. Dasselbe sehen wir auch bei den Injectionsversuchen mit hypertonischer NaCl-Lösung, und zwar beträgt der Eiweissanstieg trotz weiterer Blutentnahme in der Vena portae 0,076 pCt. der Gesammtmenge und 1,38 pCt. des tiefsten Werthes, bei 3,5 pCt. Blutentnahme; in der Vena cava inferior 0,218 pCt. der Gesammtmenge und 3,78 pCt. des tiefsten Werthes, bei 3,5 pCt. Blutent-



nahme; in der Vena hepatica 0,152 pCt. der Gesammtmenge und 2,84 pCt. des tiefsten Werthes bei 4 pCt. Blutentnahme.

Zu demselben Resultat kommen wir bei dem 2. Injectionsversuch, bei dem wir zweimal intravenös eine 10 proc. NaCl-Lösung zu je 2 ccm spritzten. Nach der ersten Injection erfolgte starker Eiweissabfall, kein Eiweissanstieg während des Verlaufes einer halben Stunde, ausser in der Vena hepatica. Nach der zweiten Injection war wiederum ein starker Eiweissabfall zu beobachten und danach überall ein kräftiger Eiweissanstieg.

Versuch VII.

Ort der Entnahme	Zeit der Entnahme	Scalentheile	Eiweiss pCt.
Vena cava inferior . .	11 Uhr 29 Min.	50,0	6,12
„ portae	11 „ 29 „	50,3	6,185
„ hepatica	11 „ 30 „	50,2	6,163
„ jugularis	11 „ 32 „	50,4	6,206
Arteria carotis	11 „ 32 „	49,5	5,93
Injection von 2 ccm einer 10 proc. NaCl-Lösung in die Vene jugularis um 11 Uhr 34 Min.			
Vena cava inferior . .	11 Uhr 40 Min.	48,0	5,684
„ portae	11 „ 41 „	48,3	5,749
„ hepatica	11 „ 43 „	48,6	5,711
„ jugularis	11 „ 45 „	47,9	5,662
Arteria carotis	11 „ 45 „	47,6	5,597
Vena cava inferior . .	12 „ 12 „	47,8	5,64
„ portae	12 „ 12 „	47,5	5,575
„ hepatica	12 „ 14 „	48,2	5,727
Injection von 2 ccm einer 10 proc. NaCl-Lösung in die Vena jugularis um 12 Uhr 15 Min.			
Vena cava inferior . .	12 Uhr 17 Min.	45,6	5,16
„ portae	12 „ 17 „	46,0	5,248
„ hepatica	12 „ 18 „	47,4	5,553
„ cava inferior . .	12 „ 31 „	46,5	5,357
„ portae	12 „ 31 „	47,3	5,531
„ hepatica	12 „ 33 „	47,7	5,619
„ jugularis	12 „ 35 „	46,0	5,248
Arteria carotis	12 „ 36 „	46,6	5,379
Rechter Ventrikel . . .	12 „ 39 „	46,0	5,248
Linker „ . . .	12 „ 39 „	45,6	5,161

In Folgendem die genauen procentualen Veränderungen: Es fiel der Eiweissgehalt nach der ersten Injection von 2 ccm einer 10 proc. NaCl-Lösung nach einer Blutentnahme von 1,5 pCt. der Gesammtmenge in der Vena cava um 0,436 pCt. der Gesammtmenge und um 7,14 pCt. des Anfangswerthes; in der Vena portae um 0,436 pCt. der Gesammtmenge und um 7,03 pCt. des Anfangswerthes, 1,75 pCt. Blutentnahme; in der Vena hepatica um 0,452 pCt. der Gesammtmenge und 7,27 pCt. des Anfangswerthes, 2 pCt. Blutentnahme; in der Vena jugularis um 0,544 pCt. der Gesammtmenge und um 8,77 pCt. des Anfangswerthes, 2,25 pCt. Blutentnahme; in der Arteria carotis um 0,333 pCt. der Gesammtmenge und um 5,555 pCt. des Anfangswerthes, 2,5 pCt. Blutentnahme.



In der nun folgenden Pause von 34 Minuten erfolgt in der Vena cava inferior und in der Vena portae ein weiterer Eiweissabfall, und zwar in der Vena cava inferior um 0,044 pCt. der Gesammtmenge und um 0,785 pCt. des Anfangswerthes, 2,75 pCt. Blutentnahme; in der Vena portae um 0,174 pCt. der Gesammtmenge und 3,05 pCt. des Anfangswerthes 3 pCt. Blutentnahme. In der Vena hepatica stieg der Eiweissgehalt um ein Geringes, und zwar um 0,016 pCt. der Gesammtmenge und um 0,28 pCt. des Anfangswerthes.

Die zweite intravenöse Injection von 2 ccm dieser 10 proc. NaCl-Lösung hatte wiederum einen starken Eiweissabfall in allen Gefässen zur Folge, nämlich in der Vena cava inferior um 0,48 pCt. der Gesammtmenge und um 8,57 pCt. des Anfangswerthes, 3,5 pCt. Blutentnahme; in der Vena portae um 0,327 pCt. der Gesammtmenge und 5,84 pCt. des Anfangswerthes, 3,75 pCt. Blutentnahme; in der Vena hepatica um 0,174 pCt. der Gesammtmenge und um 3,05 pCt. des Anfangswerthes, 4 pCt. Blutentnahme.

Die Blutuntersuchung eine Viertelstunde nach der zweiten Injection ergibt in den obigen drei Gefässen einen beträchtlichen Eiweissanstieg gegenüber der Blutentnahme 3 resp. 4 Minuten nach der Injection, nämlich in der Vena cava inferior um 0,197 pCt. der Gesammtmenge und um 3,648 pCt. des Anfangswerthes bei 4,25 pCt. Blutentnahme; in der Vena portae um 0,283 pCt. der Gesammtmenge und um 5,145 pCt. des Anfangswerthes, 4,5 pCt. Blutentnahme; in der Vena hepatica um 0,066 pCt. der Gesammtmenge und 1,18 pCt. des Anfangswerthes, 4,75 pCt. Blutentnahme.

Vergleichen wir die höchsten und tiefsten Eiweissmengen vor und nach der Injection, so erhalten wir folgende Eiweissverminderung: in der Vena cava inferior um 0,96 pCt. der Gesammtmenge und um 15,73 pCt. des Anfangswerthes, 3,5 pCt. Blutentnahme; in der Vena portae um 0,937 pCt. der Gesammtmenge und um 15,11 pCt. des Anfangswerthes, 3,75 pCt. Blutentnahme; in der Vena hepatica um 0,61 pCt. der Gesammtmenge und um 9,83 pCt. des Anfangswerthes; 4 pCt. Blutentnahme; in der Vena jugularis um 0,958 pCt. der Gesammtmenge und um 15,45 pCt. des Anfangswerthes, 5 pCt. Blutentnahme; in der Arteria carotis um 0,551 pCt. der Gesammtmenge und um 9,34 pCt. des Anfangswerthes, 5,25 pCt. Blutentnahme (s. Curve 6 der Tafel).

Durch die verschiedenartignn Eingriffe, wie Aderlass, Infusion von isotonischen und Injection von hypertonischen NaCl-Lösungen, gelang es, eine erhebliche Aenderung der Blutconcentration herbeizuführen, und zwar im Sinne der Eiweissverminderung, das ist nach unserer Untersuchungsmethode gleichbedeutend mit einer Wasservermehrung im Blut. Dass eine erhebliche Menge Infusionsflüssigkeit eine solche Wirkung haben muss, ist selbstverständlich.

Berücksichtigen wir, dass nach einem so geringen Blutverlust von 3,5 pCt. der Gesammtblutmenge eine Eiweissverminderung um 10 pCt. der anfänglichen Eiweissmenge erfolgte, dass durch die intravenöse Injection von 5 ccm einer 5 proc. NaCl-Lösung bei 1,5 pCt. Blutentnahme eine Eiweissverminderung von 16,56 pCt. des Anfangswerthes erfolgte,

bei einer intravenösen Injection von 2 ccm einer 10 proc. Lösung bei 2 pCt. Blutentnahme eine solche von 8,77 pCt. des Anfangswerthes, so stehen uns leicht Möglichkeiten zur Concentrationsänderung des Blutes zur Verfügung. Der einfache Aderlass vermag zwar eine solche schon in erheblichem Maasse herbeizuführen, doch wirken Injectionen hypertonischer Lösungen in geringen Mengen sehr unterstützend.

Da wir klinisch häufig durch Aderlass, Trinkkuren, durch Infusion physiologischer NaCl-Lösungen ebenso wie durch intravenöse Injectionen hypertonischer NaCl-Lösungen, allerdings unter anderen Gesichtspunkten, Gewebsspülungen vornehmen, sei es, um Abfallsproducte zu entfernen, oder um acute Gleichgewichtsstörungen herbeizuführen, und da in dieser Richtung angestellte Untersuchungen nur vereinzelt vorhanden sind, so erschien es von Interesse, im Anschluss an die im Thierexperiment gewonnenen Resultate, auch am Menschen entsprechende Untersuchungen vorzunehmen.

Wir entnahmen das Blut nicht nur aus den Venen, und zwar aus den Cubitalvenen, unter den Cautelen wie im Thierexperiment unter Ansaugen, unter Vermeidung jeglicher Stauung im Venengebiet, sondern auch aus einer grossen Schnittwunde am Finger der entgegengesetzten Seite, an der wir Venenblut entnahmen und erhielten so Capillarblut.

Zwar hat Emil Reiss[1]) durch seine Versuche gezeigt, dass keine erheblichen Differenzen zwischen Capillar- und Venenblut bestehen, wenn man absolute Werthe sucht; aber nach den Resultaten Baggert's[2]) am venösen und capillaren Blut waren doch Differenzen zu erwarten, wenn man durch derartige acute Eingriffe, wie es die Injection von hypertonischer NaCl-Lösung darstellt, acute Gleichgewichtsstörungen hervorrief. Der hier sehr interessante Vergleich mit dem arteriellen Blut schien uns trotz der Untersuchung von Hürter[3]) über die Punction der Arteria radialis für unsere Versuchsanordnung, bei der häufig Blutentnahme gemacht werden musste, nicht angebracht.

Die Untersuchungen am Menschen beschränkten sich lediglich auf Blutuntersuchungen vor und nach intravenösen Injectionen von 5 ccm 5 proc. NaCl-Lösung. Durch eine Arbeit von Erb jun.[4]) „Ueber den Einfluss von Blutdruckschwankungen auf die Concentration des arteriellen und venösen Blutes" sah ich mich veranlasst, eine umgekehrte Beobachtung zu machen, nämlich die, ob bei künstlich herbeigeführter Veränderung der Blutconcentration eine Blutdruckschwankung aufträte. Das Ergebniss der Erb'schen Arbeit war folgendes: „Bei Schwankungen des Blutdrucks ist eine Aenderung der Blutconcentration — eine Zunahme der Steigerung, eine Abnahme bei Senkung des Druckes — im arteriellen und venösen System nachweisbar." Auf eine weitere Frage, ob die Concentrationsänderungen im venösen und capillaren System verschieden seien, versuchte ich ebenfalls einzugehen.

1) Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 10. S. 531.
2) Diese Zeitschr. 1911. S. 1.
3) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913.
4) Arch. f. klin. Med. Bd. 88. S. 36.



Während O. Hess[1]) in seiner Arbeit über die Beeinflussung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Geweben durch Schwankungen des Blutdrucks eine Veränderung fast lediglich nur im venösen Blut beobachtete, kam W. Erb jun.[2]) zu dem Resultat, dass die Concentrationsänderungen sich im venösen und capillaren Blut gleich verhielten. Nur in einem Versuch fand er ein mit Hess[3]) gleichsinniges Resultat, allerdings waren die Vergleichswerthe näher beieinander als in den entsprechenden Versuchen von Hess. Eine weitere sehr schöne Beobachtung konnte während der Versuche gemacht werden, dass auf der Höhe der Wasservermehrung im Blut die Gerinnungsfähigkeit desselben, und zwar lediglich des capillaren Blutes, so stark wurde, dass es während der Entnahme im Glasröhrchen gerann.

Die Blutdruckmessung erfolgte mit dem Recklinghausen'schen Blutdruckapparat genau nach Vorschrift. Die Untersuchungen erfolgten an fieberfreien Patienten, die nach leichten Erkrankungen genesen waren.

Versuch I. Mann, 19 Jahre alt, 50 kg Körpergewicht. Pharyngitis. 17. 3. 1913.

Ort der Entnahme	Zeit der Entnahme	Scalentheile	Eiweiss pCt.	Blutdruck	Puls
—	4 Uhr 40 Min.	—	—	170 (Reckl.)	—
Cubitalvene . . .	4 „ 52 „	59,0	8,064	—	90
Capillare	4 „ 52 „	59,0	8,064	—	—
Injection von 5 ccm 5 proc. NaCl-Lösung in die Armvene um 4 Uhr 56 Min.					
Vene	5 Uhr 02 Min.	58,0	7,848	—	—
Capillare	5 „ 02 „	60,0	8,28	—	—
—	5 „ 10 „	—	—	130 (Reckl.)	87
Vene	5 „ 20 „	58,0	7,848	—	—
„	5 „ 45 „	56,7	7,567	—	—
Capillare	5 „ 45 „	58,0	7,848	—	—
—	5 „ 55 „	—	—	165 (Reckl.)	87

Nach der intravenösen Injection von 5 ccm einer 5 proc. NaCl-Lösung in eine Cubitalvene erfolgte zunächst im Capillarblut ein Eiweissanstieg um 0,216 pCt. der Gesammtmenge und 2,6 pCt. des Anfangswerthes, gleich darauf ein Eiweissabfall um 0,43 pCt. der Gesammtmenge und 5,2 pCt. des letzten Werthes.

In der Vene war nur ein Eiweissabfall festzustellen, und zwar gleich nach der Injection um 0,216 pCt. der Gesammtmenge und 2,66 pCt. des Anfangswerthes.

Der Eiweissgehalt fiel im weiteren Verlauf der Untersuchungen, sodass im Ganzen der Procentgehalt um 0,494 pCt. der Gesammtmenge und 6,1 pCt. des Anfangswerthes sank.

Der Blutdruck sank nach der Injection, als der Eiweissgehalt um 2,66 pCt. vermindert war, um 20 pCt., stieg bis zum Ende des Versuchs wieder um 17,5 pCt., während der Eiweissgehalt sich weiter verminderte.

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903. Bd. 79. S. 128.
2) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 88. S. 36.
3) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 88. S. 40.



Bei den letzten Blutentnahmen aus dem Capillargebiet war eine auffällige Gerinnbarkeit des Blutes zu bemerken. Der Puls schwankte bei den Untersuchungen zwischen 87 und 90 Schlägen in der Minute (s. Curve 7 der Tafel).

Versuch II. Mann, 29 Jahre alt, 73 kg schwer. Pneumoconiosis. 18. 3. 1913.

Ort der Entnahme	Zeit der Entnahme	Scalentheile	Eiweiss pCt.	Blutdruck	Puls
—	5 Uhr 15 Min.	—	—	165/90	95
Vene	5 „ 30 „	57,5	7,74	—	—
Capillare	5 „ 30 „	57,0	7,632	—	—
Injection von 5 ccm 5 proc. NaCl-Lösung intravenös um 5 Uhr 35 Min.					
Vene	5 Uhr 40 Min.	57,4	7,718	—	—
Capillare	5 „ 40 „	57,0	7,632	—	—
—	5 „ 45 „	—	—	150	96
Vene	5 „ 55 „	57,0	7,632	—	—
Capillare	5 „ 55 „	57,2	7,675	—	—
—	5 „ 58 „	—	—	160	85
Vene	6 „ 10 „	56,3	7,480	—	—
Capillare	6 „ 10 „	56,7	7,569	—	—
—	6 „ 15 „	—	—	160	84
Vene	6 „ 35 „	57,0	7,632	—	—
Capillare	6 „ 35 „	56,8	7,59	—	—

Auch hier ist nach der Injection in dem Capillarblut ein geringer Eiweissanstieg um 0,043 pCt. der Gesammtmenge und 0,56 pCt. des Anfangswerthes zu beobachten, der darauf erfolgende Abfall beträgt 0,85 pCt. der Gesammtmenge und 1,104 pCt. des höchsten Werthes.

Das venöse Blut hat nach der Injection einen Eiweissabfall von 0,26 pCt. der Gesammtmenge und 3,376 pCt. des Anfangswerthes zu verzeichnen.

Die Blutentnahme 22 Minuten später weist in der Vene einen Anstieg des Eiweisses um 0,15 pCt. der Gesammtmenge und 2 pCt. des tiefsten Werthes auf.

In diesem Versuch sank der Blutdruck um 7,5 pCt., stieg später wieder um 5 pCt. Die Gerinnbarkeit des Capillarblutes war bei der Blutentnahme mit geringstem Eiweissgehalt am stärksten. Der Puls bewegte sich zwischen 96 und 84 Schlägen in der Minute (s. Curve 8 der Tafel).

Versuch III. Mann, 45 Jahre alt, 45 kg schwer. Paralysis agitans. 22. 3. 1913.

Ort der Entnahme	Zeit der Entnahme	Scalentheile	Eiweiss pCt.	Blutdruck	Puls
—	11 Uhr 25 Min.	—	—	158	68
Vene	11 „ 31 „	58,6	7,978	—	—
Capillare	11 „ 32 „	57,9	7,826	—	—
Injection von 5 ccm 5 proc. NaCl-Lösung intravenös um 11 Uhr 35 Min.					
—	11 Uhr 40 Min.	—	—	158	—
Vene	11 „ 43 „	57,5	7,74	—	—
Capillare	11 „ 43 „	57,0	7,632	—	—
—	11 „ 45 „	—	—	142	65
Vene	11 „ 55 „	57,3	7,697	—	—
Capillare	11 „ 55 „	56,8	7,589	—	—
—	12 „ — „	—	—	148	70
Vene	12 „ 15 „	56,8	7,589	—	—
Capillare	12 „ 15 „	56,0	7,416	—	—



Ort der Entnahme	Zeit der Entnahme	Scalentheile	Eiweiss pCt.	Blutdruck	Puls
—	12 Uhr 20 Min.	—	—	142	65
Capillare	12 „ 35 „	56,7	7,558	—	—
—	12 „ 40 „	—	—	155	65

In diesem Versuch war auch in dem Capillarblut anfänglich ein Eiweissabfall nach der Injection um 0,41 pCt. der Gesammtmenge und 5,256 pCt. des Anfangswerthes; nach 22 Minuten ein Abstieg des Eiweissgehaltes um 0,142 pCt. der Gesammtmenge und 1,87 pCt. des tiefsten Werthes.

Im venösen Blut erfolgte ein Eiweissabfall um 0,389 pCt. der Gesammtmenge und 4,362 pCt. des Anfangswerthes.

Das Sinken des Blutdrucks betrug 8 pCt., der spätere Anstieg 6,5 pCt. Auch in diesem Versuch ging die Gerinnbarkeit im capillaren Blut parallel mit der Eiweissverminderung. Der Puls bewegte sich zwischen 70 und 65 Schlägen in der Minute (s. Curve 9 der Tafel).

Versuch IV. Mann, 17 Jahre alt, 62 kg schwer. Colitis. 28. 3. 1913.

Ort der Entnahme	Zeit der Entnahme	Scalentheile	Eiweiss pCt.	Blutdruck	Puls
—	11 Uhr 15 Min.	—	—	170	80
Vene	11 „ 20 „	57,0	7,632	—	—
Capillare	11 „ 20 „	59,2	8,106	—	—
—	11 „ 22 „	—	—	172	80
Injection von 5 ccm 5 proc. NaCl-Lösung intravenös um 11 Uhr 27 Min.					
—	11 Uhr 30 Min.	—	—	172	80
Vene	11 „ 34 „	55,9	7,394	—	—
Capillare	11 „ 34 „	58,6	7,978	—	—
—	11 „ 37 „	—	—	160	78
Capillare	11 „ 44 „	56,7	7,567	—	—
—	11 „ 45 „	—	—	158	—
—	12 „ — „	—	—	160	80
Vene	12 „ 2 „	54,8	7,157	—	—
Capillare	12 „ 2 „	56,3	7,4801	—	—
—	12 „ 8 „	—	—	162	78
Vene	12 „ 20 „	55,8	7,373	—	—
Capillare	12 „ 20 „	56,2	7,459	—	—

(Gerinnbarkeit im Capillarblut stark zugenommen.)

Das Capillarblut weist einen Eiweissabfall auf von 0,747 pCt. der Gesammtmenge und 9,225 pCt. des Anfangswerthes.

Es erfolgte in der Beobachtungszeit von einer Stunde kein Eiweissanstieg, jedoch zeigten die letzten Entnahmen nur minimalsten Abfall.

Anders ist das Verhalten des venösen Blutes, nach einem kräftigen Abfall von 0,475 pCt. der Gesammtmenge und 6,25 pCt. des Anfangswerthes ist ein Anstieg von 0,216 pCt. der Gesammtmenge und 2,919 pCt. des tiefsten Werthes zu verzeichnen.

Der Blutdruck sinkt um 7 pCt., steigt nur um 2 pCt. bis zum Schluss des Versuches an. In diesem Versuch war die Gerinnbarkeit kurz vor der geringsten Eiweissconcentration am stärksten. Die Pulszahl schwankte zwischen 78 und 80 Schlägen in der Minute (s. Curve 10 der Tafel).



Versuch V. Mann, 54 Jahr alt, 69 kg schwer. Arteriosklerose. 31. 3. 1913.

Ort der Entnahme	Zeit der Entnahme	Scalentheile	Eiweiss pCt.	Blutdruck	Puls
—	11 Uhr 15 Min.	—	—	160	80
Vene	11 „ 17 „	60,0	8,28	—	—
Capillare	11 „ 17 „	59,8	8,237	—	—
—	11 „ 25 „	—	—	160	80
Injection von 5 ccm 5 proc. NaCl-Lösung intravenös um 11 Uhr 30 Min.					
—	11 Uhr 32 Min.	—	—	156	80
Vene	11 „ 35 „	60,3	8,345	—	—
Capillare	11 „ 35 „	59,1	8,085	—	—
—	11 „ 37 „	—	—	158	80
—	11 „ 40 „	—	—	150	78
Vene	11 „ 45 „	60,0	8,28	—	—
Capillare	11 „ 45 „	59,0	8,064	—	—
—	11 „ 47 „	—	—	145	80
Vene	11 „ 55 „	60,2	8,323	—	—
Capillare	11 „ 55 „	60,0	8,28	—	—
—	12 „ — „	—	—	148	78
—	12 „ 15 „	—	—	170	80
Vene	12 „ 30 „	59,8	8,237	—	—
Capillare	12 „ 30 „	58,6	7,978	—	—
—	12 „ 31 „	—	—	160	80
Vene	12 „ 40 „	61,6	8,526	—	—
Capillare	12 „ 40 „	59,0	8,064	—	—
—	12 „ 42 „	—	—	165	80

Infolge der schwer zugänglichen Venen musste bei jedesmaligem Einstich in die Gefässe der Arm gestaut werden, und gaben die Untersuchungen für das venöse Blut constant zu hohe Eiweisswerthe; hier ist also nur das Resultat aus dem Capillarblut zu verwerthen. Es sank der Eiweissgehalt in diesem um 0,259 pCt. der Gesammtmenge und 3,16 pCt. des Anfangswerthes; der Blutdruck sank um 7,5 pCt., stieg aber später um 10 pCt. wieder an. In diesem Falle war die erhöhte Gerinnbarkeit nur in geringem Grade zu bemerken. Die Pulszahl schwankte zwischen 78 und 80 Schlägen in der Minute.

Bei allen Versuchen war der niedrigste Blutdruck nach durchschnittlich 12 Minuten, der geringste Eiweissgehalt des Blutes nach durchschnittlich 51 Minuten nach der Injection zu verzeichnen. Der stärkste Eiweissabfall nach der Injection ging dagegen mit dem Sinken des Blutdruckes parallel (s. Curve 11 der Tafel).

Das Resultat der obigen Untersuchungen ist also folgendes: Der Eiweissgehalt des Blutes oder, anders gesagt, die Wasserconcentration des Blutes verhält sich in den verschiedenen Gefässgebieten verschieden. Durch die mannigfachen Eingriffe, wie Aderlass, Infusion iso- und hypertonischer NaCl-Lösungen lässt sich die Wasserconcentration und der Eiweissgehalt des Blutes in erheblichem Maasse in kürzester



Zeit ändern. Diese Aenderung findet im Capillar- und venösen Blut statt, und zwar verhalten sich die Werthe ziemlich gleich. Bei der stärksten acuten Blutverdünnung tritt die stärkste Blutdruckverminderung ein, die Gerinnbarkeit in dem Capillarblut geht mit der Blutverdünnung parallel.

Die Frage, wie sich der Eiweissgehalt und die Wasserconcentration des Blutes in den verschiedenen Capillarsystemen verhält, kann bei Anwendung dieser doch auch begrenzten Methode dahin beantwortet werden, dass dem Capillargebiet der Leber eine regulatorische Thätigkeit für den Eiweiss- und Wassergehalt des Blutes zufällt.

XIX.

Aus der inneren Abtheilung des städt. Luisenhospitals zu Dortmund (ehem. Chefarzt: Dr. F. Volhard, jetzt Director der städt. Krankenanstalten in Mannheim).

Ueber die Beeinflussung des systolischen und diastolischen Blutdrucks durch Tabackrauchen.

Von

Dr. med. **M. John,**

ehem. Secundärarzt der Abth., jetzt Chefarzt der inneren Abth. am Marienhospital in Mülheim a. Ruhr.

(Hierzu Tafeln XIV—XVIII.)

Bereits vor einer Reihe von Jahren, als ich Untersuchungen über die Beeinflussung des Blutdruckes durch Alkohol anstellte, habe ich auch, zum Theil bei den gleichen Versuchspersonen, den Effect des Tabackrauchens auf das Gefässsystem eingehend studirt. Inzwischen ist diese Frage von Nicolai und Stähelin bearbeitet worden, die auf Grund vieler, unter Zuhülfenahme sehr feiner Untersuchungsmethoden an sich selbst durchgeführter Versuche zu dem Schlusse gelangten, „dass fortgesetztes Tabackrauchen auch dann, wenn es nicht zu eigentlichen Intoxicationserscheinungen führt, die Anspruchsfähigkeit der Gefässe schädigt". Nichtsdestoweniger glaube ich, dass meine Versuche, die an einem grösseren Material angestellt sind, noch in mancher Beziehung interessante Einzelheiten ergeben, zumal ich von den meisten Versuchspersonen ausser den gewöhnlichen nicotinhaltigen auch sogenannte nicotinarme Cigarren, ferner Cigaretten und endlich Cigarren in Mengen von 8—10 Stück, über den ganzen Tag vertheilt, rauchen liess. Derartige, nach allen diesen Richtungen hin ausgedehnte Versuche geben nicht bloss Aufschluss über die Beeinflussung des Gefässsystems durch das Rauchen, sondern klären auch die nicht ganz unwichtige Frage, ob die sogenannten nicotinarmen Cigarren den nicotinhaltigen gegenüber als unbedenklicher zu gelten haben, und ob die Cigaretten thatsächlich, wie vielfach behauptet wird, schädlicher sind als Cigarren.

Wie seiner Zeit bei den Alkoholversuchen habe ich den Effect des Rauchens auf das Gefässsystem durch fortlaufende Messungen des systolischen und diastolischen Druckes und ständige Controle des Pulses zu eruiren gesucht. Und obgleich eine Bestimmung des diastolischen Druckes nach der v. Recklinghausen'schen Methode an und für sich nicht absolut exact durchführbar ist, da eben die Oscillationen nur allmählich kleiner werden, und obgleich Aenderungen der Amplitude an den Armgefässen noch nicht ohne Weiteres ein getreues Spiegelbild der Vorgänge im Gesammtgefässsystem geben, habe ich doch durchaus brauchbare Messresultate erhalten. Denn bei einer ganzen Anzahl von Männern —



und natürlich sind nur solche zu Versuchen herangezogen worden — liess sich bei allen Messungen immer eine bestimmte Phase, sagen wir, in der Nähe des diastolischen Druckes, fixiren, wo am Recklinghausen-schen Tonometer die maximalen Oscillationen von 5 Theilstrichbreite eben in solche von 4 Theilstrichbreite oder letztere in solche von 3 Theilstrichbreite übergehen. Ferner sind alle Eventualitäten, die Einfluss auf die Druckverhältnisse im Gesammtgefässsystem hätten ausüben können, wie psychische Erregungen, irgend welche Unlustgefühle u. dergl., ausgeschaltet worden. Unter diesen Umständen darf angenommen werden, dass Blutdruckschwankungen, wie sie an den Armgefässen zu registriren sind, nicht allein in diesen selbst, sondern gleichzeitig auch in anderen Gefässgebieten ausgelöst werden.

Erst wenn mehrfache, an verschiedenen Tagen vorgenommene Messungen bei den abgesonderten, zu Bett gehaltenen Versuchspersonen annähernd constante Blutdruckwerthe aufwiesen, wurde vor Beginn der eigentlichen Versuche an einem Tage in Abständen von 10—30 Minuten 4—5—6 Stunden, also meist den ganzen Vormittag hindurch, der systolische und diastolische Druck stets zwei- bis dreimal hintereinander gemessen, damit auf diese Weise eine Curve für die physiologischen Blutdruckschwankungen zu Stande kam. An den Rauchtagen selbst wurde erst dann mit dem Rauchen begonnen, nachdem an zwei oder drei verschiedenen Zeitpunkten die Ausgangswerthe des Blutdrucks festgelegt waren.

Die Werthe für den systolischen (s) und diastolischen Druck (d) sowie die Grösse der Amplitude (A) und der Blutdruckquotient (Q), endlich die Pulsfrequenz (P) wurden in Form von Curven registrirt, und oberhalb dieser Curven noch die bei den einzelnen Messungen beobachtete Grösse der Schwankungen der Manometernadel eingezeichnet.

Ich habe zwar darauf verzichtet, die mit sämmtlichen Versuchspersonen angestellten Versuche hier wiederzugeben, habe aber noch immerhin grössere Versuchsreihen herausgegriffen, da es mir darauf ankam, in möglichst umfassender Weise den Effect des in verschiedener Form und in verschiedener Intensität betriebenen Tabackrauchens auf das Gefässsystem klarzulegen.

1. Paul A., 34 Jahr. Wegen Spitzenaffection und leichter vasomotorischer Störungen in Behandlung. Im Uebrigen ohne positiven Organbefund. Kein Alkohol-, kein Nicotinabusus.

Die fortlaufende Messung am 5. 6. 07 (Tafel XIV, Curve I, 1) ergiebt Schwankungen für s um 24 cm H_2O, für d um 14 cm H_2O. Wenn man von der ersten Messung absieht, betragen die Schwankungen für s nur 12 cm H_2O.

Das Rauchen von 2 Wendt-Cigarren am 6. 6. 07 (Tafel XIV, Curve I, 2) lässt keine nennenswerthen Blutdruckschwankungen zu Stande kommen.

Sobald aber am 24. 6. 2 mittelschwere Cigarren geraucht werden (Tafel XIV, Curve I, 3) steigt s noch während des Rauchens um 14 cm und d um 18 cm H_2O an. $^1/_2$ Stunde nach beendetem Rauchen ist s wieder auf den Ausgangswerth abgesunken, d dagegen um weitere 8 cm, 1—2 Stunden später sogar um 12 cm angestiegen, so dass zu dieser Zeit A ganz erheblich, und zwar bis um 28 cm H_2O, verkleinert ist. Infolgedessen auch Q von 0,44 auf 0,26 abgesunken, und P von 84 auf 60—72.

2. Gustav v. R., 24 Jahr, Arbeiter. Nie krank gewesen. Am 11. 6. 07 Aufnahme ins Krankenhaus wegen Erysipels. Vom 21. 6. ab fieberfrei. Hat bisher nur mässig geraucht.



Die fortlaufende Messung am 26. 6. (Tafel XIV, Curve II, 1) lässt im Verhalten von s und d sowie A und Q nur geringfügige Schwankungen erkennen.

Am 30. 6. 07 rauchte R. innerhalb einer Stunde 2 Wendt-Cigarren (Tafel XIV, Curve II, 2), wobei s vorübergehend während des Rauchens um 8 cm H_2O ansteigt, etwa 10 Minuten nach beendetem Rauchen um 10 cm abgesunken ist, um dann bald wieder den Anfangswerth zu erreichen. d allmählich im Ganzen 10 cm unter den Ausgangswerth absinkend. P zwischen 84 und 72.

Am 9. 7. wurden in der Zeit von 24 Stunden 4 Wendt-Cigarren geraucht (Tafel XIV, Curve II, 3). Dabei macht sich nach $^1/_2$ Stunde ein Ansteigen von s um 10 cm bemerkbar. Gegen Schluss des Rauchens s wieder auf den Ausgangswerth und 1 Stunde später 8 cm unter denselben abgesunken. d die ganze Zeit über so gut wie unverändert. A infolge des schliesslichen Absinkens von s gegenüber dem Ausgangswerth 10 cm verkleinert.

Beim Rauchen von 2 mittelschweren Cigarren am 2. 7. (Tafel XIV, Curve II, 4) und 3 Cigarren der gleichen Sorte am 6. 7. (Tafel XIV, Curve II, 5) ist s nur ganz unbeträchtlich, d dagegen 12—14 cm H_2O über den Ausgangswerth erhöht, und zwar am ausgesprochensten 1 Stunde nach Beginn des Rauchens. Zu dieser Zeit A daher verkleinert. P ohne nennenswerthe Schwankungen.

3. Simon P., 37 Jahr, Ziegeleiarbeiter. Vom 25. 8.—17. 9. wegen rheumatischer Beschwerden ohne objectiven Befund auf Station gelegen. Körperorgane ohne krankhaften Befund. Bis $^3/_4$ Liter Schnaps pro die.

Die fortlaufende Messung am 9. 9. 07 (Tafel XIV, Curve III, 1) lässt erkennen, dass sich sowohl s wie d, dementsprechend auch A und Q kaum nennenswerth verändert.

Das Rauchen von 2 Wendt-Cigarren am 10. 9. (Tafel XIV, Curve III, 2) bewirkt zunächst noch während des Rauchens ein leichtes Ansteigen von s um 10 cm H_2O, während d erst nach beendetem Rauchen vorübergehend ansteigt. Im Ganzen sind jedenfalls die Blutdruckschwankungen keine erheblichen.

Am 13. und 14. 9. rauchte P. je 2 Stück mittelschwere Cigarren, wobei eine typische Beeinflussung des Blutdruckes beobachtet werden konnte, und zwar am 13. 9. (Tafel XIV, Curve III, 3) ein wechselndes Steigen und Fallen von s zwischen dem Ausgangswerth von 140 cm und 156 cm H_2O, noch während des Rauchens Ansteigen von d um 12, nach beendetem Rauchen bis auf 20 cm H_2O über den Ausgangswerth. Also wechselnde Verkleinerung von A und Q. P ohne wesentliche Aenderung. Am 14. 9. (Tafel XIV, Curve III, 4) steigt s noch während des Rauchens von 140 auf 168 cm H_2O und d von 76 auf 112 cm H_2O an. Nach beendetem Rauchen fallen beide Werthe wieder, bleiben aber noch wesentlich über den Ausgangsdruck erhöht. Infolge des ziemlich gleichzeitigen Ansteigens und Wiederabsinkens von s und d ist A dem Ausgangswerth gegenüber nicht erheblich verkleinert. P schwankender als Tags zuvor.

4. Ludwig S., 40 Jahr, Hochofenarbeiter. Kam wegen rheumatischer Beschwerden ins Krankenhaus. Ohne objectiven Befund. Zeitweise Alkoholabusus. Bis vor $^1/_4$ Jahr starker Raucher.

Bei der fortlaufenden Messung am 28. 10. 07 (Tafel XV, Curve IV, 1) ergeben sich leichte Schwankungen für s zwischen 138 und 127 cm H_2O. d fast constant. Ebenso P, zwischen 84 und 88.

Das Rauchen von 2 Wendt-Cigarren am 29. 10. (Tafel XV, Curve IV, 2) bzw. zwei Stück Dr. Wimmer's Patentcigarren am 30. 10. (Tafel XV, Curve IV, 3) verursacht etwas deutlichere Blutdruckschwankungen als am Tage der fortlaufenden Messung. Besonders d weist $^1/_2$ Stunde nach Beginn des Rauchens einen kurzdauernden Anstieg von 12 resp. 16 cm H_2O auf, so dass um diese Zeit eine geringfügige Verkleinerung von A und Q bemerkbar ist. P in dem ersten Falle von 96 auf 84, im



zweiten Falle vorübergehend von 88 auf 72 abgesunken. Im Grossen und Ganzen handelte es sich nicht um erhebliche Blutdruckschwankungen.

Am 31. 10. (Tafel XV, Curve IV, 4) und 8. 11. (Tafel XV, Curve IV, 5) rauchte S. je 2 mittelschwere Cigarren. An beiden Tagen ein deutliches Ansteigen von d, und zwar am 1. Versuchstage schon während des Rauchens um über 20 cm H_2O, am 2. Versuchstage erst 1 Stunde nach beendetem Rauchen ausgesprochen. A dementsprechend ganz besonders am 31. 10. beträchtlich verkleinert, am hochgradigsten $^1/_4$—$1^1/_2$ Stunden nach beendetem Rauchen. P von 90 resp. 96 auf 80 absinkend.

Beim Rauchen von 2 Importen am 7. 11. (Tafel XV, Curve IV, 6) kommt es noch während des Rauchens durch Sinken von s um 10 cm H_2O und leichtes Ansteigen von d zu einer Verkleinerung von A. $^1/_2$ Stunde nach beendetem Rauchen ist d um 10 und $1^1/_2$ Stunden um 16 cm H_2O angestiegen, so dass A und auch Q bis etwas unter den Ausgangsdruck abgesunkenem s ganz erheblich verkleinert sind. Schwankungen von P ausgesprochener als an den anderen Ruhetagen.

Das Rauchen von 10 Stück leichten russischen Cigaretten am 5. 11. (Tafel XV, Curve IV, 7) löst keine erheblichen Blutdruckschwankungen aus. s jedenfalls kaum verändert, d lediglich während des Rauchens für $^1/_2$ Stunde um 10 cm H_2O angestiegen. A daher ohne erhebliche Schwankungen, ebenso P.

Das Rauchen von 8 Stück schwereren russischen Cigaretten am 6. 11. (Tafel XV, Curve IV, 8) lässt noch während des Rauchens ein Ansteigen von s um 10 und d um 16 cm H_2O erkennen. Schwankungen von A geringfügig, P zwischen 96 und 78.

5. Albert N., Eisenarbeiter, 42 Jahre. Wegen rechtsseitiger Radialislähmung in Behandlung. Verdacht auf Arteriosklerose. Sonst ohne nachweisbare Organveränderungen. $^1/_4$—$^1/_2$ Liter Schnaps und $1^1/_2$ Liter Bier pro die. Täglich einige Cigarren.

Tafel XV, Curve V, 1 bringt die Werthe für die fortlaufende Messung, welche für s Schwankungen um 8, für d um 15, für A um 20 cm H_2O und für Q um 0,12 ergiebt. P zwischen 60 und 72.

Beim Rauchen von zwei Wendt-Cigarren am 10. 9. 07 (Tafel XV, Curve V, 2) lassen sich keine nennenswerthen Blutdruckschwankungen constatiren.

Dagegen hat das Rauchen von zwei mittelschweren Cigarren am 13. 9. 07 (Tafel XV, Curve V, 3) etwas deutlichere Blutdruckschwankungen zur Folge. Noch während des Rauchens Ansteigen von s bis auf 18 cm und von d bis auf 20 cm H_2O über den Ausgangsdruck, wobei A und Q so gut wie unverändert bleiben. 40 Minuten nach beendetem Rauchen beginnen s und d wieder bis zum Ausgangswerth abzusinken. P zwischen 60 und 72. Bei dem am 14. 9. wiederholten Rauchen von zwei Cigarren (Tafel XV, Curve V, 4) sind ähnliche Blutdruckschwankungen zu constatiren. Noch während des Rauchens Ansteigen von s und d um 10 cm H_2O, $^1/_2$—$1^1/_2$ Stunden nach beendetem Rauchen ist s um 10 cm H_2O unter den Ausgangswerth abgesunken, d zwar gleichfalls vorübergehend auf den Ausgangswerth zurückgekehrt, meist aber 10 cm H_2O über diesen erhöht, so dass A zeitweise um 16 cm H_2O verkleinert ist.

Am 23. 9. 07 rauchte N. in der Zeit von 2 Stunden 40 Minuten vier Stück Dr. Wimmer's nicotinarme Cigarren (Tafel XV, Curve V, 5), wobei s in den ersten zwei Stunden sich nur unwesentlich änderte, dann allmählich um 10 cm H_2O absank, während d nur geringfügige Schwankungen aufwies. Beim Rauchen von vier Stück Wendt-Cigarren am 24. 9. (Tafel XV, Curve V, 6) kommt es bei fast unverändertem s zu einem Ansteigen von d, eine Stunde nach begonnenem Rauchen bis auf 14 cm H_2O über dem Ausgangswerth.

Um festzustellen, in welcher Weise der Blutdruck bei N. durch das Rauchen mehrerer Cigarren im Laufe des Tages beeinflusst werde, wurden am 30. 9. 07 fortlaufende Messungen des Blutdruckes im Sitzen vorgenommen. Auf Tafel XV, Curve V, 7 lassen sich ziemlich beträchtliche Blutdruckschwankungen für s und d, meist in



gleichem Sinne, erkennen, so dass A keine erheblichen Aenderungen erfährt. Am 2. 10. 07 rauchte N. sieben Cigarren (Tafel XV, Curve V, 8). Hierbei zeigte s keine nennenswerthen Schwankungen, während d zeitweise deutlich erhöht war, so dass sich A bis zu 20 cm H_2O verringerte. P zwischen 96 und 72.

6. Heinrich S., 23jähriger Molkereigehilfe. Seit dem 18. Jahre Epileptiker. Wegen eines Anfalles ins Krankenhaus gebracht, woselbst er vom 24. 8.—24. 10. verblieb, ohne dass während dieser Zeit ein Anfall beobachtet werden konnte. Keine nachweisbaren Organveränderungen, in Sonderheit Herz und Gefässsystem ohne nachweisbare krankhafte Veränderungen. Mässig im Trinken und Rauchen.

Die am 18. 9. 07 vorgenommene fortlaufende Messung (Tafel XVI, Curve VI, 1) ergiebt für die Werthe s, d, P, A, Q fast gerade, fortlaufende Linien, d. h. geringfügige Schwankungen.

Beim Rauchen von zwei Stück Dr. Wimmer's nicotinarmen Cigarren am 23. 9. (Tafel XVI, Curve VI, 2), sowie von zwei Wendt-Cigarren am 24. 9. (Tafel XVI, Curve VI, 3) sind nur geringfügige Schwankungen der einzelnen Blutdruckwerthe zu bemerken, beispielsweise etwa 10 Minuten nach beendetem Rauchen der Wendt-Cigarren ein Ansteigen von d um 10 cm H_2O.

Das Rauchen von zwei mittelschweren Cigarren dagegen am 25. 9. (Tafel XVI, Curve VI, 4) hat deutliche Blutdruckschwankungen zur Folge. Schon während des Rauchens Ansteigen von d um 12 cm H_2O. Eine Stunde später, kurz vor Beendigung des Rauchens, ist auch s um 10 cm H_2O angestiegen, um bald nachher um 10 cm unter dem Ausgangsdruck abzusinken, während d meist 12 cm H_2O über den Ausgangsdruck erhöht bleibt, so dass A um 14—22 cm H_2O verkleinert ist. P zwischen 76 und 88.

Am 26. 9. 07 rauchte S. in der Zeit von zwei Stunden zehn leichtere russische Cigaretten (Tafel XVI, Curve VI, 5). $1^1/_2$ Stunden nach begonnenem Rauchen ist s um 10 cm H_2O, $^3/_4$—$^1/_2$ Stunde nach beendetem Rauchen um weitere 10 cm H_2O abgesunken, d nur leichteren Schwankungen im Sinne eines geringfügigen Absinkens bis um 10 cm H_2O unterworfen, so dass A sich zeitweise um 14 cm H_2O verkleinert, während Q unwesentliche Schwankungen aufweist. P zwischen 80 und 92.

Das Rauchen von zehn Stück schwereren russischen Cigaretten (Tafel XVI, Curve VI, 6) hat nach 1—$1^1/_2$ Stunden ein Sinken von s um 10 cm H_2O und ein Ansteigen von d um 12 cm H_2O zur Folge. A um 12 cm verkleinert. $^1/_2$—1 Stunde nach beendetem Rauchen ist s um weitere 10 cm H_2O gesunken, d 5—10 cm über den Ausgangsdruck erhöht, A also zeitweise um 24 cm verkleinert. Auch Q zeigt diesmal Schwankungen zwischen 0,25 und 0,4. P während des Rauchens von 72 auf 84 angestiegen, nach beendetem Rauchen zwischen 60 und 70 hin- und herschwankend.

Aus den vorliegenden Messungsergebnissen, die der besseren Uebersichtlichkeit wegen in Form von Curven veranschaulicht sind, geht zunächst mit aller Deutlichkeit hervor, dass beim Rauchen nicotinhaltiger Cigarren der Blutdruck in ganz bestimmter Weise beeinflusst wird. Dass freilich die Blutdruckschwankungen bei den verschiedenen Versuchspersonen sich nicht immer in genau der gleichen Weise vollziehen, ist wohl selbstverständlich. Denn abgesehen von der individuell verschiedenen Toleranz gegen Nicotin dürfte ein und dasselbe Agens das Gefässsystem verschiedener Personen bezw. ein und derselben Person zu verschiedenen Zeiten ganz verschieden stark beeinflussen, je nach der Anspruchsfähigkeit der Gefässe im Einzelfalle oder im gegebenen Augenblick. Individuen mit leicht erregbaren Vasomotoren werden weit ausgesprochener reagiren, sobald sie zwei Cigarren rauchen, als Andere mit weniger lebhaftem Spiel



der Vasomotoren. Bei einem Vasomotoriker sehen wir also die Nicotinwirkung sozusagen unter dem Vergrösserungsglas der gesteigerten Reactionsfähigkeit seiner Gefässe. Daher möchte ich auch die bei dem Vasomotoriker A. beim Rauchen zweier mittelschwerer Cigarren zu beobachtenden Schwankungen des Blutdrucks zum Ausgangspunkt der Besprechungen machen.

Noch während des $1^3/_4$ Stunden anhaltenden Rauchens der zwei Cigarren kommt es zu einem Ansteigen des systolischen Druckes bis um 14 cm und des diastolischen bis um 18 cm H_2O. Die Amplitude verändert sich also während dieser Zeit nicht wesentlich. Nach beendetem Rauchen dagegen steigt der diastolische Druck weiter um 8 cm H_2O an, während der systolische wieder bis auf den Ausgangswerth abfällt. Die Amplitude erfährt jetzt also eine erhebliche Verkleinerung, und zwar deshalb, weil der diastolische Druck im Ganzen um 26 cm H_2O über den Ausgangsdruck erhöht ist. Der Effect des Rauchens auf das Gefässsystem macht sich somit nicht bloss während der Rauchprocedur selbst, sondern in verstärktem Maasse bis $2^1/_2$ Stunden nach Beendigung derselben geltend. Zu der Zeit der stärksten Einwirkung ist die Pulsfrequenz von 78 auf 60—64 Schläge herabgesetzt.

Das Wesentliche der durch das Tabackrauchen hervorgerufenen Gefässwirkung ist demnach das Ansteigen des diastolischen Druckes, das auch in allen anderen Versuchen stets zu constatiren ist. Allerdings beträgt der Anstieg zuweilen nur 10 cm H_2O und ist nicht immer schon während des Rauchens, stets aber $1—1^1/_2$ Stunden nach beendeter Rauchprocedur vorhanden. Aenderungen des systolischen Druckes sind nicht so regelmässig zu verzeichnen. Bei Versuchspersonen 2 und 4 bleiben sie beispielsweise vollständig aus. In Fall 3 dagegen erfolgt ein vorübergehender Anstieg des systolischen Druckes um 28 cm H_2O gegen Ende der Rauchprocedur und in Fall 5 in dem einen Versuch um 14, in dem anderen um 10 cm H_2O. Von typischen Aenderungen der Pulsfrequenz, etwa im Sinne einer Verlangsamung wie bei dem Vasomotoriker A., kann in den übrigen Versuchen nicht die Rede sein. Uebrigens als Beleg dafür, dass das Gefässsystem ein und derselben Versuchsperson zu verschiedenen Zeiten durch das gleiche Agens nicht immer in gleicher Weise beeinflusst wird, darf der 49 jährige M. S. gelten, der an drei verschiedenen Tagen zwei Cigarren rauchte, wobei der diastolische Druck das erste Mal um 28, das zweite und dritte Mal nur um 14 cm H_2O anstieg.

Was das Rauchen von zehn Stück russischen Cigaretten (einer leichteren und einer etwas schwereren Sorte) anlangt, so machen sich dabei ähnliche Blutdruckänderungen wie beim Rauchen von zwei Cigarren bemerkbar, und zwar ist die Reaction auf die schwerere Sorte eine intensivere. Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass zehn Stück leichte russische Cigaretten das Gefässsystem etwas geringfügiger als zwei Cigarren und Letztere wieder geringfügiger als zehn Stück schwerere russische Cigaretten beeinflussen. Demnach bedeutet das Rauchen von zehn Stück schwereren russischen Cigaretten eine grössere Schädigung für das Gefässsystem als das Rauchen zweier mittelschweren Cigarren.



Interessant ist es nun, zu verfolgen, welche geringfügige Blutdruckänderungen beim Rauchen nicotinarmer Cigarren zu bemerken sind. Bei dem Vasomotoriker A. beispielsweise bewegen sich die Schwankungen beim Rauchen von 2 Wendt-Cigarren in derselben Breite wie bei der fortlaufenden Messung. In Fall 2 kommt es wohl beim Rauchen von 2 resp. 4 Wendt-Cigarren zu geringfügigen Schwankungen des systolischen Druckes, der diastolische bleibt aber so gut wie unverändert, in Fall 3 verhält sich der Blutdruck beim Rauchen von 2 Wendt-Cigarren kaum anders als bei der fortlaufenden Messung, ebenso in den folgenden Fällen 4 bis 6. Alle diese Versuche beweisen mit genügender Deutlichkeit, dass nicotinarme Cigarren, und zwar gleichviel, ob solche der Firma Wendt oder der Marke Navahoe, das Gefässsystem entschieden weniger alteriren als die gewöhnlichen nicotinhaltigen Cigarren oder Cigaretten. In einem Falle von Mitralstenose, der hier nicht mit aufgeführt ist, zeigte sich ganz besonders eclatant die unverkennbar ungünstige Beeinflussung des Allgemeinbefindens durch eine mittelschwere Cigarre gegenüber der völligen Unschädlichkeit von 2 Stück Wendt-Cigarren. Während beim Rauchen einer mittelschweren Cigarre sich deutlich Intoxicationssymptome einstellten (Schweissausbruch, Uebelkeit, Erbrechen, Herzklopfen), wurden die beiden Wendt-Cigarren anstandslos vertragen. Das Verhalten des Blutdruckes liess sich hierbei leider nicht mit wünschenswerther Genauigkeit verfolgen, da wegen der stark irregulären und inäqualen Pulse eine Bestimmung des Minimaldruckes nicht möglich war.

Da die meisten Raucher täglich nicht nur 2, sondern 5—10 Cigarren und darüber bzw. 25—30 Cigaretten beanspruchen, so stellte ich noch bei den beiden folgenden Versuchspersonen fest, in welcher Weise der Blutdruck beeinflusst wird, wenn Tags über 8—10 Cigarren (mittelschwere bzw. nicotinarme) oder 25—30 Stück russische Cigaretten geraucht werden. Bei diesen Rauchversuchen wurden die Versuchspersonen nicht zu Bett gehalten, sondern konnten, wie im täglichen Leben auch, umhergehen und sich nach Belieben beschäftigen. Im übrigen waren sie selbstverständlich vor den eigentlichen Versuchen so häufig gemessen worden, dass die einzelnen Messungen ihre Aufmerksamkeit in keiner Weise mehr erregten.

Versuche.

7. Wilhelm L., 27jähriger gesunder Arbeiter; wegen einer Armfractur im Krankenhaus.

Die fortlaufende Messung am 10. 6. (Tafel XVI, Curve VII, 1) ergiebt wenigstens am Vormittag ziemlich constante Werthe für s, ganz besonders aber für d. Erst am Nachmittag s um 18 cm H_2O angestiegen und A in Folge dessen entsprechend vergrössert.

Am 11. 6. rauchte L. 10 Stück nicotinarme Cigarren „Navahoe" (Tafel XVI, Curve VII, 2) schon nach der ersten Cigarre s und d um 30 bzw. 20 cm H_2O angestiegen; nach Beendigung der vierten wieder je 10 cm H_2O abgefallen. Nach der Mittagspause beim Beginn der fünften Cigarre s und d wieder am Ausgangswerth, in der Folgezeit bis um 24 cm H_2O ansteigend. A zeigt Schwankungen bis um 14 cm H_2O, P zwischen 60 und 76.

Beim Rauchen von 10 Stück Wendt-Cigarren am 15. 6. (Tafel XVI, Curve VII, 3) fallen die Schwankungen ähnlich, aber geringfügiger aus; jedenfalls A und Q fast constant.

Das Rauchen von 10 Stück mittelschwerer Cigarren am 12. 6. 08 (Tafel XVI, Curve VII, 4) verursacht allmähliches Ansteigen von s und d. Bei der zehnten Cigarre ist s um 30, d 10 cm H_2O über den Ausgangswerth erhöht. Nach beendetem Rauchen fällt s allmählich um 20, d dagegen steigt weiter um 10 cm H_2O an. A weist ziemlich beträchtliche Schwankungen auf, zwischen 78 und 50 cm H_2O. P zwischen 70 und 88.

30 Stück leichte russische Cigaretten, die L. am 13. 6. rauchte (Tafel XVI, Curve VII, 5); haben etwa denselben Effect wie 10 Cigarren. Nur macht sich gleich zu Anfang, 2 Stunden andauernd, ein besonders stark ausgesprochenes Ansteigen von s und d von 28 bzw. 22 cm H_2O bemerkbar. Am Nachmittag ist s und d meist nur 10 cm H_2O höher als zu Beginn. Nach beendetem Rauchen steigt d allmählich um weitere 10 cm H_2O an, während s bis 6 cm unter den Ausgangswerth absinkt, so dass A um diese Zeit erheblich verkleinert ist.

8. **Max G.**, 28jähriger gesunder Arbeiter; wegen leichter Armverletzung im Krankenhaus.

Die sogenannten physiologischen, täglichen Blutdruckschwankungen fallen am 10. 6. nicht sehr beträchtlich aus (Tafel XVII, Curve VIII, 1). Abgesehen von den beiden ersten, niedrigen Werthen für s und d sind für s Schwankungen zwischen 154 und 160, also um fast 6 cm H_2O und für d zwischen 96 und 104, also um 8 cm H_2O zu verzeichnen.

Am 11. 6. rauchte G. 10 Stück nicotinarme Cigarren „Navahoe“ (Tafel XVII, Curve VIII, 2). Hierbei zeigt d nur geringfügige Schwankungen um 10 cm H_2O. s dagegen schwankt bei 150 cm Ausgangsdruck zwischem 136 und 168 cm H_2O, in Folge dessen auch grössere Schwankungen von A. P unverändert.

10 Stück Wendt-Cigarren, die G. am 5. 6. rauchte (Tafel XVII, Curve VIII, 3) lassen keine deutlichen Schwankungen der einzelnen Blutdruckwerthe erkennen. Die Curve verhält sich kaum anders als die der fortlaufenden Messung vom 10. 6.

Deutliche Blutdruckschwankungen treten zu Tage beim Rauchen von 8 Stück mittelschwerer Cigarren am 12. 6 (Tafel XVII, Curve VIII, 4), indem etwa 2—3 Stunden nach beendetem Rauchen s nach vorübergehendem Anstieg bis zum Ausgangswerth und darunter, d um 10—18 cm H_2O über seinen Ausgangswerth erhöht ist. A ist zeitweise also ziemlich beträchtlich verkleinert, schwankt zwischen 78 und 46 cm H_2O. Q zwischen 0,3 und 0,46. P zwischen 90 und 76.

Eine bemerkenswerthe Beeinflussung des Blutdruckes ist ferner beim Rauchen von 20—25 Stück leichter russischer Cigaretten zu constatiren (Tafel XVII, Curve VIII, 5). d während des Rauchens fast constant 10 cm über den Ausgangspunkt erhöht, s bald bis 18 cm über den Ausgangswerth, bald bis 4 cm unter den Ausgangswerth, A zeitweise deutlich verkleinert. 2—4 Stunden nach beendetem Rauchen s 16 und d 20 bis 24 cm H_2O über den Ausgangsdruck erhöht. Alles in allem Blutdruckschwankungen, wie sie weder an dem Tage, wo nicht geraucht, noch an dem Tage, wo nicotinarme Cigarren geraucht wurden, beobachtet werden konnten.

Die zuletzt angeführten Versuche ergeben ohne Weiteres, dass 8 bis 10 Cigarren, die im Laufe eines Tages geraucht werden, das Gefässsystem in unzweideutiger Weise alteriren. Der systolische Druck unterliegt häufigeren, im allgemeinen regellosen Schwankungen und zeigt dabei eine steigende Tendenz. Der diastolische Druck wird gleichfalls erhöht, im ersten Falle bis um 24, im anderen bis um 16 cm H_2O. Etwa 2 bis 3 Stunden nach beendetem Rauchen convergiren die beiden Werthe, so dass zu dieser Zeit die Amplitude eine deutliche Verkleinerung erfährt. Die Beeinflussung des Herzgefässsystems durch Tabackrauchen



markirt sich auch durch deutliche, wenngleich nicht gesetzmässige Schwankungen der Pulsfrequenz. Während die Pulscurve an den Vorversuchstagen fast in gerader Linie verläuft, weist sie bei L. Schwankungen zwischen 66 und 88 Schlägen auf, bei G. dagegen ein allmähliches Absinken um 10—20 Schläge unter den Ausgangswerth.

25—30 Stück leichte russische Cigaretten — von passionirten Cigarettenrauchern dürften häufig genug weit mehr am Tage geraucht werden — lassen ähnliche Blutdruckschwankungen zu Stande kommen wie 8—10 mittelschwere Cigarren. Der systolische Druck ist zeitweise bis um 30, der diastolische in beiden Fällen bis auf 20—24 cm H_2O über den Ausgangswerth erhöht. Nach beendetem Rauchen in den späten Nachmittagsstunden convergiren beide Werthe, so dass die Amplitude eine Verkleinerung erfährt.

Bezüglich der nicotinarmen Cigarren muss gesagt werden, dass diese selbst in Mengen von 10 Stück das Gefässsystem jedenfalls sehr viel weniger in Mitleidenschaft ziehen als nicotinhaltige Cigarren. Ganz besonders beim Rauchen der Wendt-Cigarren bleiben bei beiden Versuchspersonen nennenswerthe Blutdruckschwankungen aus, während beim Rauchen der nicotinarmen Cigarren „Navahoe“ sich Blutdruckänderungen bemerkbar machen. Allerdings verlaufen dieselben stets gleichsinnig. Ein Convergiren der Werthe für den systolischen und diastolischen Druck findet nicht statt, demgemäss auch keine Verkleinerung der Amplitude, wie dies beim Rauchen der nicotinhaltigen Cigarren der Fall ist. Wenn nur 2 oder 4 Stück nicotinarme Cigarren, gleichviel welcher Sorte, geraucht wurden, war ein derartiger Unterschied in der Wirkung nicht vorhanden. Allerdings hatte man da eine Einwirkung auf das Gefässsystem überhaupt nicht erkennen können.

Die deutliche Beeinflussung des Kreislaufes durch das Rauchen nicotinhaltiger Cigarren und Cigarretten einerseits, die geringfügigen Veränderungen des Blutdruckes beim Rauchen nicotinarmer Cigarren andererseits drängen schon von selbst zu der Annahme, dass der Nicotingehalt ides Tabackrauches die charakteristische Gefässwirkung bedingt. Und n der That erweisen sich nach den eingehenden Untersuchungen Lehmann's und seiner Schüler ausser dem Nicotin sämmtliche Bestandtheile des Tabackrauches, wie Kohlenoxyd, Schwefelwasserstoff, Blausäure, Pyridin und seine Homologen, als unschädlich.

Aus der sehr umfassenden Arbeit Lehmann's und seiner Schüler seien einige Bemerkungen über das Rauchen und die beim Rauchen aufgenommenen Nicotinmengen hervorgehoben: Beim Rauchen entsteht ein Neben- und ein Hauptstrom; Letzterer gelangt in die Mundhöhle, wo etwa 44,7—48,5 pCt. des in ihm enthaltenen Nicotins, bei schweren Cigarren 51—70 pCt. absorbirt werden, während beim Cigarettenrauchen nur 25—30 pCt. des Hauptstromes zur Absorption gelangen. Der Hauptstrom ist um so grösser, je hastiger und intensiver geraucht wird, bzw. je kürzer die Pausen zwischen den einzelnen Zügen ausfallen. Demgemäss ist auch die Menge des absorbirten Nicotins eine schwankende. Nach Sinnhold beträgt der Nicotingehalt von 20 in Europa fabricirten Cigarren 1,009—2,9 pCt., von Cigarettentaback 0,8—2,887, von Pfeifen-



taback 0,518—0,771 pCt., von nicotinfreien Cigarren „Navahoe“ 0,8 bis 0,5 bis 0,4 pCt. Von dem Gesammtnicotingehalt leichter Cigarren werden im Mittel etwa 11 pCt., bei starken Cigarren etwa 17 pCt. und bei Cigaretten 10 pCt. aufgenommen, d. h. aus einer mittleren Cigarre 5 bis 10 mg und aus einer guten Cigarette 1,2—2,3 mg.

Bezüglich der Giftigkeit des Nicotins führt Lehmann aus der Toxikologie von Kunkel an, dass 20 mg Nicotin schon eine gefährliche Dosis darstellt, wenn sie resorbirt werden, und in Selbstversuchen verschiedener Schüler Lehmann's, die sämmtlich regelmässige, zum Theil sehr starke Raucher waren, lösten 15 mg Nicotin schon deutliche Intoxikationssymptome aus. Für die Thatsache, dass Cigarren von gleichem Nicotingehalt nichtsdestoweniger verschieden stark wirken können, giebt Lehmann drei Erklärungsmöglichkeiten:

1. Könnte aus den starken Cigarren das Nicotin vollständiger in den Rauch übergehen als aus den schwachen, von gleichem Nicotingehalt, d. h. in den schwachen reichlicher verbrennen.
2. Es könnte die in den Hauptstrom eingehende Menge verschieden gross sein. Gehen das eine Mal 30, das andere Mal 60 pCt. in den Nebenstrom, so muss das von fundamentaler Bedeutung sein.
3. Es könnten aus der gleichen im Rauch vorhandenen Nicotinmenge verschiedene Quantitäten absorbirt werden. Da reine Nicotindämpfe von der Mundhöhle besser absorbirt werden als rauchhaltige, so müssen wir annehmen, dass bei „leichten“ Cigarren mit hohem Nicotingehalt die Absorption des Nicotins durch gewisse Rauchbestandtheile besonders stark herabgesetzt werden kann.

Besonders die zweite der drei Möglichkeiten dürfte die schwache Wirkung nicotinarmer Cigarren ins rechte Licht setzen. Denn ihr geringerer Nicotingehalt allein, der von anderen Cigarren nur um das Doppelte oder Dreifache übertroffen wird, kann ihre jedenfalls mehr als 2—3 Mal geringere Schädlichkeit nicht hinreichend erklären. Die zu meinen Versuchen verwandten nicotinarmen Cigarren „Navahoe“ und der Firma Wendt brannten ausserordentlich leicht, so dass wohl ein grosser Nebenstrom entstand und von dem Gesammtnicotingehalt procentualiter weniger Nicotin absorbirt wurde als dies bei den nicht so leicht verbrennenden nicotinhaltigen Cigarren der Fall ist. Auch Ratner weist in seinen experimentellen Untersuchungen „über die physiologische Wirkung des Tabackrauches auf den Organismus“ auf die relative Unschädlichkeit der nicotinarmen Cigarren hin. „Bei Controlversuchen mit sogenanntem nicotinfreiem Taback bleiben die Kreislaufstörungen mehr oder weniger ganz aus oder sind nur in geringerem Maasse vorhanden.“

Da sich die Rauch- resp. Nicotinwirkung stets durch ein Ansteigen des diastolischen Druckes documentirt, so dürfen wir annehmen, dass die Gefässe unter dem Einfluss des Tabackrauchens in einen erhöhten Contractionszustand gerathen. Ihr Tonus wird pathologisch verstärkt. Dass dem wirklich so ist, lässt sich durch Versuche beweisen, wie ich

sie seiner Zeit schon zur Erklärung der Gefässwirkung des Alkohols herangezogen hatte und auf die ich hier deshalb nur kurz eingehen kann.

Das Eintauchen des Armes in Wasser von 41—42° C. führt zu einer kaum nennenswerthen Verkleinerung der Amplitude durch geringfügiges Absinken des systolischen und event. auch des diastolischen Druckes, das Eintauchen in kaltes Wasser von 10° C. dagegen zu einer deutlichen Vergrösserung der Amplitude infolge eines ziemlich beträchtlichen Ansteigens des systolischen, bei einer geringfügigen Erhöhung des diastolischen Druckes. Durch den Kältereiz wird der Gefässtonus erhöht (Ansteigen des diastolischen Druckes), deswegen selbst bei gleichbleibendem Füllungszuwachs der Armgefässe Vergrösserung der Amplitude.

Wie bei den Alkoholversuchen bestimmte ich ausser der Reactionsfähigkeit noch im Stadium der Nicotinwirkung die Pulsfrequenz in Bettlage (A) und nachher in aufrechter Haltung (D), und zwar um festzustellen, ob unter dem Einfluss von Nicotin beim Lagewechsel ebenso erhebliche Differenzen in der Steigerung der Pulsfrequenz resultiren wie unter dem Einfluss von Alkohol.

In den folgenden Curven ist der Zeitpunkt, wo der Uebergang von A in D erfolgte, durch ein D unterhalb der Pulslinie vermerkt, während der Zeitpunkt des Eintauchens in warmes oder kaltes Wasser durch einen Pfeil mit darunterstehendem $\frac{\text{E}}{\text{k. W.}}$ oder $\frac{\text{E}}{\text{w. W.}}$ gekennzeichnet ist.

Versuche.

9. Karl Sch., 51 Jahre, Bergmann. Wegen linksseitiger Omalgie in Behandlung. Ohne irgend welchen Organbefund. Täglich $^1/_4$—$^1/_2$ Liter Schnaps.

Bemerkenswerth auf Curve IX, 1, Tafel XVIII ist einmal eine kaum nennenswerthe Aenderung von P bei D. Die Reaction auf Eintauchen in warmes Wasser besteht in einem Abfallen von s um 8 und d um 4 cm H_2O, also in einer Verkleinerung von A um 4 cm H_2O. Beim Eintauchen in kaltes Wasser in einem Ansteigen von s bis um 30, von d bis um 6 cm H_2O, also Vergrösserung von A um 24 cm H_2O. Hervorgehoben zu werden verdient der Umstand, dass gleichzeitig mit der Erhöhung des Gefässtonus durch den Kältereiz ein deutliches Grösserwerden der Oscillationen am Tonometer, z. B. auf 5 bis 6 Theilstriche, zu constatiren war.

Am 25. 9. rauchte Sch. zwei mittelschwere Cigarren (Tafel XVIII, Curve IX, 2). Was zunächst den Einfluss des Rauchens auf den Blutdruck anbelangt, so ist bereits eine Stunde nach Beginn desselben ein Anstieg von s um 14, von d um 10 cm H_2O zu constatiren. Kurz vor Beendigung der zweiten Cigarre und noch $1^1/_4$ Stunde nachher hält sich s 8—10 cm, d 16 cm H_2O über dem Ausgangswerth, sodass A um 8 cm kleiner wird. Von den Gefässreactionen auf Eintauchen in warmes resp. kaltes Wasser noch während des Rauchens ist zu sagen: Das warme Wasser lässt die Gefässe unbeeinflusst. Nach Eintauchen in kaltes Wasser steigt s bis um 40, d um 10 cm H_2O über den Ausgangswerth. A also um 30 cm H_2O vergrössert. Oscillationen deutlich grössere. $1^1/_2$ Stunde nach beendetem Rauchen Wärmeapplication ohne Effect, während unter Einwirkung des kalten Wassers s um 34, d um 10 cm H_2O, A also um 24 cm H_2O ansteigt. Noch $4^1/_2$ Stunde nach beendetem Rauchen erhöht sich s nach Kälteapplication um 32, d um 4, A demnach um 28 cm H_2O. P ohne wesentliche Schwankungen, auch nicht beim Lagewechsel (D).

Nach einer Kälteapplication fällt also der Anstieg von s und A entschieden beträchtlicher aus, sobald das Gefässsystem der Einwirkung des Tabackrauchens aus-



gesetzt ist. Ganz besonders schön und prägnant tritt in folgendem Fall zu Tage, wie verschieden der Effect der Kälteapplication sich gestalten kann, einmal wenn der Kreislauf nicht beeinflusst und dann, wenn nur zwei Cigarren geraucht worden sind.

10. Oscar M., 41 Jahre, Arbeiter. Wegen rheumatischer Beschwerden in Behandlung, ohne nachweisbare Organerkrankungen. Vor 10 Jahren rechtsseitige Hemiplegie, die sich aber vollständig zurückgebildet hat. Lues negirt. Wassermann'sche Reaction negativ. Früher $^1/_2$ Liter Schnaps und etwa 3 Liter Bier pro die, seit dem Schlaganfall angeblich etwas weniger Alkohol.

Zu Curve X, 1, Tafel XVIII, auf welcher gelegentlich der fortlaufenden Messung die auf Eintauchen in kaltes und warmes Wasser erfolgenden Blutdruckschwankungen registrirt sind, ist weiter nichts zu bemerken, als dass letztere in diesem Falle weniger ausgiebig ausfallen wie im vorigen. Die Anspruchsfähigkeit des Gefässsystems bezw. einzelner Gefässe auf thermische Reize bewegt sich offenbar hier in engeren Grenzen.

Ueber die Einwirkung von drei Cigarren am 30. 9. (Tafel XVIII, Curve X, 2) ist zu sagen, dass schon nach der ersten Cigarre s um 14, d um 10 cm H_2O erhöht ist, s dann weiter nicht mehr ansteigt, d dagegen kurz vor Beendigung des Rauchens im Ganzen um 22 cm H_2O erhöht, A also um 16 cm H_2O verkleinert ist. Noch $2^1/_2$ Stunden nach beendetem Rauchen, wo P von 88 auf 72 vermindert ist, behält d den erhöhten Werth bei. Das Eintauchen des Armes in kaltes Wasser, zum ersten Male während des Rauchens, bedingt ein Ansteigen von s um 16 cm H_2O bei unverändertem d, zum zweiten Male eine Stunde nach beendetem Rauchen ein Ansteigen von s um 14 cm H_2O bei gleichfalls verändertem d. Wärmeapplication ohne nennenswerthen Effect.

Das Ansteigen von s und A zu einer Zeit, wo der Kältereiz die Gefässe, die unter Nicotinwirkung stehen, trifft, ist in diesem Falle zwar geringfügiger als im vorhergehenden, aber deutlich wahrnehmbar, zumal es ausserhalb der Nicotinwirkung fast ganz vermisst wird.

Wie die eben erwähnten Versuche ergeben, reagiren die Gefässe in der That unter dem Einfluss von Nicotin in einer Weise, die nach den vorausgegangenen Erörterungen die Existenz einer erhöhten Gefässspannung beweist. Und dabei gilt noch zu berücksichtigen, dass in dem einen Falle beim Rauchen von zwei Cigarren das Ansteigen des diastolischen Druckes, also die Erhöhung des Gefässtonus, sich lange nicht so erheblich gestaltet hatte als in vielen anderen Fällen. Gleichwohl grosse Amplitude bei Einwirkung des Kältereizes, eben weil eine doch in erhöhtem Spannungszustande befindliche Gefässwand getroffen wurde. In dem anderen Falle hatte der Kältereiz an sich keine nennenswerthen Schwankungen der Amplitude, also auch keine ersichtliche Erhöhung des Gefässtonus zur Folge gehabt. Trotz dieser geringfügigen Anspruchsfähigkeit der Gefässwand kam im Stadium der Nicotinwirkung durch den Kältereiz eine erhebliche Vergrösserung der Amplitude zu Stande, ein deutliches Anzeichen dafür, dass jetzt der Gefässtonus merklich erhöht war.

Das beim Rauchen in den Organismus aufgenommene Nicotin wirkt also zweifellos auf die Gefässe ein, und zwar versetzt es nicht bloss die Gefässwand in einen erhöhten Spannungszustand, sondern verursacht auch Veränderungen in der Gefässwand selbst. Denn im Thierexperiment lassen sich nach den Untersuchungen von Adler und Häusel, Baylac, Amouroux und Gouget sowohl durch intravenöse Injection von Nicotin

wie durch stomachale Einverleibung von Tabackinfus an den Gefässen Erkrankungsprocesse erzeugen, welche den nach Adrenalininjectionen auftretenden Veränderungen sehr ähnlich sind. Boveri nimmt an, dass die Herde primär in der Media entstehen, in Folge einer Combination der druckerhöhenden mit der toxischen Wirkung des Nicotins und hält den Process für analog der menschlichen Arteriosklerose.

Experimentelle Forschung und klinische Erfahrung befinden sich jedenfalls in seltener Uebereinstimmung darüber, dass dem Nicotin eine nicht zu unterschätzende Bedeutung in der Aetiologie von Gefässerkrankungen zuzuschreiben ist. Nach Erb ist der Taback „von der hervorragendsten Bedeutung für das Entstehen des intermittirenden Hinkens, d. h. der vorwiegend in den Unterschenkeln localisirten Arteriosklerose". In zwei Beobachtungsreihen von 35 und 38 derartig Erkrankten konnte er 9- bzw. 14 mal ausser Tabacksmissbrauch keine sonstigen Schädlichkeiten nachweisen. Schlesinger fand unter 46 Männern mit intermittirendem Hinken 31 sehr starke Raucher, und sah mehrere Male nach Aussetzen des Rauchens deutliche Besserung des Leidens. Auch die dem intermittirenden Hinken entsprechenden pathologischen Vorgänge, wie sie sich an anderen Organen (Darm, Herz, Gehirn) bei zeitweiligen Contractionszuständen erkrankter Gefässe (Sklerose der Abdominal-, Coronar-, Cerebralgefässe) abspielen, also ganz allgemein für die Dyspragia angiosclerotica intermittens, dürfte der Tabackabusus in ätiologischer Beziehung eine grössere Rolle spielen, als bisher von vielen Seiten zugestanden wird. Es unterliegt für mich gar keinem Zweifel, dass bei schon bestehender Coronarsklerose beispielsweise ein Anfall von Angina pectoris durch Rauchen ausgelöst werden kann. So hatte ich Gelegenheit, bei einem älteren an Coronarsklerose erkrankten Herrn, bei welchem anamnestisch weder Excesse in baccho et venere noch eine luetische Infection (Wassermann negativ), sondern lediglich starkes Rauchen in Betracht kam, direct zu beobachten, wie das Uebertreten des Rauchverbotes sofort anginoide Beschwerden provocirte. Durch das Rauchen waren die ohnehin erkrankten Coronargefässe in eine Art Krampfzustand versetzt worden. In Folge dessen vorübergehende schlechtere Durchblutung des Herzmuskels, die ja immer als Vorbedingung für das Zustandekommen eines stenokardischen Anfalles zu gelten hat. Dass so manche Menschen bis in ihr hohes Alter hinein 6—8, ja 15—20 Cigarren im Tag ungestraft rauchen können, beweist nichts für die Unschädlichkeit des Rauchens, sondern bestätigt höchstens wieder einmal die Thatsache, dass einzelne Individuen eine ganz ausserordentliche Resistenz gegenüber gewissen Giften besitzen.

Zusammenfassung.

Das Rauchen von 2 mittelschweren Cigarren bedingt in typischen Fällen ganz charakteristische Blutdruckschwankungen, und zwar kommt es noch während des Rauchens zu einem deutlichen Ansteigen des diastolischen Druckes, indess der systolische Druck den Ausgangswerth wenig oder gar nicht überschreitet, eher etwas darunter absinkt. Diese Blut-

druckveränderungen sind oft noch 2 Stunden nach beendetem Rauchen deutlich ausgesprochen.

Das Wesentliche der Nicotingefässwirkung beruht also darauf, dass ein Contractionsreiz auf die Gefässwand ausgeübt wird, wodurch diese einen erhöhten Tonus annimmt. Diese Tonussteigerung kann durch Prüfung der Anspruchsfähigkeit der Gefässe im Stadium der Nicotinwirkung direct erwiesen werden.

Die Pulsfrequenz ist nicht immer in gleicher Weise beeinflusst. Zuweilen erweist sie sich als verlangsamt; meist ist sie lediglich grösseren Schwankungen unterworfen als in der Norm.

Auf 8—10 Stück russische Cigaretten reagirt das Gefässsystem ähnlich wie auf 2 mittelschwere Cigarren. Zwischen leichterer und schwerer Sorte ist ein deutlicher Unterschied in der Wirkung zu erkennen.

2—4 Stück nicotinarme Cigarren der Firma Wendt bzw. der Marke „Navahoe" beeinflussen den Blutdruck nicht in erkennbarer Weise.

Grössere Mengen, 8—10 Stück Cigarren, über den Tag vertheilt, sind nicht gleichgiltig für das Verhalten des Blutdruckes, wenn auch die vielen blutdruckherabsetzenden und blutdrucksteigernden Einflüsse des täglichen Lebens gesetzmässige Schwankungen nicht zu Stande kommen lassen. Gegenüber den nicotinhaltigen sind die nicotinarmen Cigarren von entschieden geringem Effect, während 25—30 Stück Cigaretten sich in ihrer Wirkung kaum von 8—10 nicotinhaltigen Cigarren unterscheiden.

Die Messungsergebnisse, welche eine deutliche Beeinflussung der Gefässe durch das Tabackrauchen als sicher erwiesen haben, bestätigen hier die auch sonst experimentell erwiesene Möglichkeit, dass Nicotin Gefässveränderungen im Sinne einer Arteriosklerose hervorzurufen vermag.

Bei allen Zuständen, die dem Krankheitsbilde der Dyspragia angiosclerotica intermittens zuzurechnen sind, ist absolute Enthaltsamkeit vom Rauchen unbedingt geboten, da die gefässverengernde Wirkung des Nicotins den Zustand verschlechtern bzw. direct einen Anfall hervorrufen kann.

Literatur.

1) Erb, Klinische Beiträge zur Pathologie des „intermittirenden Hinkens". Münchener med. Wochenschr., 1910. No. 21, 22. — Zur Klinik des intermittirenden Hinkens. Ebenda. 1910. No. 47 und 1911. No. 47.

2) John, Ueber die Beeinflussung des systolischen und diastolischen Blutdrucks durch Genuss alkoholischer Getränke verschiedener Concentration. Diese Zeitschrift. Bd. 5.



3) Lehmann, Vorläufige Mittheilungen über Tabackstudien. Hygien. Rundschau. 1907. No. 18.
4) Lehmann und seine Mitarbeiter, Chemische und toxikologische Studien über Taback, Tabackrauch und das Tabackrauchen. Arch. f. Hyg. Bd. 68.
5) Lohde, Ueber chronische Tabackvergiftung. Inaug.-Diss. 1902.
6) Nicolai und Staehelin, Ueber die Einwirkung des Tabackgenusses auf die Circulationsapparate. Diese Zeitschr. Bd. 8.
7) Ratner, Experimentelle Untersuchungen über die physiologische Wirkung des Tabackrauches auf den Organismus. Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 113.
8) Saltykow, Die experimentell erzeugten Arterienveränderungen in ihrer Beziehung zu Arteriosklerose und verwandten Krankheiten der Menschen. Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. Bd. 19. No. 8, 9.
9) Schlesinger, Zur Klinik des intermittirenden Hinkens. Münchener med. Wochenschr. 1910. No. 50.



XX.

Aus der IV. med. Klinik in Wien (Vorstand: Prof. Chvostek).

Zur Frage der experimentellen Cholesteatose.

Von

Dr. **Oskar Weltmann** und Dr. **Paul Biach.**

Unser Wissen über das Schicksal des mit der Nahrung zugeführten Cholesterins hat durch eine Anzahl von Arbeiten der letzten Jahre eine wesentliche Bereicherung erfahren. Während noch Naunyn und seine Schule auf dem Standpunkte stehen, dass das mit der Nahrung zugeführte Cholesterin sich weder im Blute noch in der Galle nachweisen lässt, und dass der Cholesteringehalt der Galle unabhängig von dem des Blutes sei, konnte Pribram den Beweis erbringen, dass das Nahrungscholesterin resorbirt wird und eine Erhöhung des Cholesteringehaltes im Blute hervorruft. Dagegen findet er bei seinen mit Cholesterin gefütterten Kaninchen den Cholesteringehalt der Leber der Norm gegenüber nicht nur nicht vermehrt, sondern sogar etwas vermindert. Goodman gelang an seinen Gallenfistelhunden der Nachweis, dass der Nahrung ein unverkennbarer Einfluss auf den Cholesteringehalt der Galle zukomme; dass dieser namentlich nach eiweissreicher Nahrung ansteige. Nach Genuss von Kalbshirn zeigten seine Versuchsthiere ebenfalls eine beachtenswerthe Erhöhung der Gholesterinausscheidung; dagegen war nach directer Einverleibung von Cholesterin in die Blutbahn kein Einfluss auf die Cholesterinausscheidung der Galle wahrnehmbar. Goodman gelangt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schlusse, dass es bei eiweissreicher Nahrung zu einer sekretorischen Erregung der Leberzellen kommt, die wahrscheinlich durch bestimmte in die Leber gelangende Verdanungsproducte ausgelöst wird. Zu ganz ähnlichen Resultaten wie Goodman gelangt Bacmeister bei Untersuchungen am menschlichen Material. Kusomoto fand nach Einverleibung von Toluylendiamin eine vermehrte Cholesterinausscheidung durch die Galle. Er konnte ferner feststellen, dass von dem Cholesterin, das zur Nahrung hinzugefügt wird, stets ein Theil beim Durchgang durch den Darmcanal verschwindet; gegen die Auffassung, dass es sich dabei um eine Resorption des Cholesterins handeln muss, erhebt er den Einwand, dass dieses auch durch Fäulniss im Darmcanal zerstört werden könne. Mit Hülfe der exacten Digitoninmethode nach Windaus konnten nun Fraser und Gardner endgültig den Nachweis der Cholesterinresorption führen, indem sie an ihren mit Cholesterin gefütterten Kaninchen eine Vermehrung des freien und esterförmig gebundenen Cholesterins im Serum constatirten. Auch nach Fütterung mit Phytosterin kommt es nach den letztgenannten Autoren



zu einer Vermehrung des freien Cholesterins im Blute. Mit Hülfe einer einfacheren colorimetrischen Methode konnten Grigaut und L'Huillier bei Cholesterinfütterung am Hunde eine Erhöhung des Cholesterinspiegels im Serum nachweisen. Sie fanden bei täglicher Fütterung mit 1 g Cholesterin eine Vermehrung des Cholesteringehaltes im Serum um 1 g, eine fast vollständige Assimilation des Cholesterins, und eine Stabilität in der hypercholesterinämischen Curve; bei täglicher Fütterung mit 2 g eine successive Erhöhung des Cholesterinspiegels um 2 g, eine nur partielle Assimilation, und eine Rückkehr der Cholesterincurve zur Norm nach Aussetzen der Fütterung. Grigaut und L'Huillier nehmen es als wahrscheinlich an, dass beim Zustandekommen der Fütterungshypercholesterinämie auch eine Reizwirkung auf die cholesterinogenen Organe mitspielt.

Einen höchst interessanten Befund konnten Chalatow und Anitschkow an cholesteringefütterten Kaninchen erheben. Sie fanden in der Leber, Milz und in der atheromatös veränderten Aorta eine Anhäufung von doppeltbrechenden Tropfen. Diese Angaben der russischen Autoren veranlassten uns, der Frage der alimentären Cholesterinsteatose näher zu treten, nachdem der eine von uns schon früher bei fortgesetzter Cholesterinfütterung beim Kaninchen ein vermehrtes Auftreten von doppeltbrechenden Tropfen in der Nebenniere beobachtet hatte.

Zunächst interessirte es uns festzustellen, wie schnell die Fütterung zu einer Vermehrung des Cholesteringehaltes im Serum führt, und wann dieselbe wieder verschwindet, wenn die Cholesterinzufuhr eingestellt wird. Wir bedienten uns zur Cholesterinbestimmung der von Weltmann angegebenen Methode. Danach ergiebt normales Kaninchenserum einen Ausfall der Salkowski'schen Cholesterinprobe, der zwischen dem 15. und 20. Theilstrich der Rubinglasscala liegt.

Ein etwa 1700 g schweres Kaninchen erhielt täglich 1 g Cholesterin in Olivenöl. Wir bedienten uns bei der Fütterung nicht der Schlundsonde, sondern brachten mit Hülfe eines Spatels den festen Cholesterinölbrei dem Thier in das mittelst Klammern geöffnete Maul. Nach 2 maliger Fütterung war bereits ein Anstieg bis zum Scalenwerthe 35 festzustellen. Nach 6 Tagen fanden wir den Werth 120, nach 10 Tagen ergab die Probe einen Ausfall, der graduell nicht mehr festzustellen war. Die Chloroformschicht war tiefbraunroth gefärbt. Das Serum war stark milchig getrübt. Nach 14 Tagen brachen wir die Cholesterinfütterung ab. 3 Tage später erhielten wir einen unvermindert starken Ausfall der Cholesterinreaction, nach 7 und 10 Tagen war ein Absinken des Cholesterinspiegels noch nicht feststellbar. Die durch die weisse Färbung des Serums gekennzeichnete Lipämie war geschwunden, das Blut wies trotz des hohen Cholesteringehaltes den beim Kaninchen physiologischen Grad der Hämolyse auf. Ein analoges Verhalten konnten wir bei einer grösseren Anzahl beobachten, die wir zu verschiedenen Versuchszwecken mit Cholesterin gefüttert haben. Demnach liegt hier die auffallende Thatsache vor, dass ein in das Blutserum gelangender Körper nicht ausgeschieden werden kann.

Nun stellten wir Parallelversuche am Fleischfresser an. Ein junger, $2^1/_2$ kg schwerer Hund und eine 2 Monate alte Katze bekamen täglich, 16 Tage hindurch, 1 g, später 2 g Cholesterin in Olivenöl. Der Normalgehalt des Serums an Cholesterin ist bei Carnivoren bedeutend höher als bei Herbivoren, was auch von Grigaut angegeben wird. Wir fanden bei jungen Hunden als Normalwerth 35—40, bei jungen Katzen den hohen Werth 60, während ältere Katzen den Werth 20—30 aufwiesen.

Weder beim jungen Hunde noch bei der jungen Katze konnten wir bei forcirter Cholesterinfütterung eine wesentliche Erhöhung des Cholesterinspiegels erzielen. Wir haben das Serum 4 Stunden nach der Cholesterinzufuhr untersucht, und fanden beim Hunde eine unbedeutende (5—10 Theilstriche betragende), bei der Katze überhaupt keine Erhöhung. Nach 16 tägiger Fütterung hatte der Hund den Cholesterinwerth 45, die Katze den Werth 60.

Mit diesem Befunde stellten wir uns in einen Gegensatz mit den früher erwähnten Resultaten von Grigaut und L'Huillier, die bei täglicher Zufuhr von 1 g Cholesterin beim Hunde eine Vermehrung des Cholesteringehaltes im Serum um 1 g, bei Zufuhr von 2 g sogar ein allmähliches Ansteigen um 2 g beobachtet haben. Dieser Widerspruch ist nun entweder mit der Verwendung ungleichaltrigen Thiermaterials zu erklären, oder es sind die Resultate Grigaut's auf die Zugabe von täglich 50 g Butter zurückzuführen. Für die letztere Annahme kann die von Reicher ermittelte Beobachtung herangezogen werden, dass es bei Zufuhr von Triglyceriden zu einer Vermehrung der Cholesterinester im Blute kommt. Wenn aber auch die Befunde Grigaut's und L'Huillier's zu Recht bestehen, so ist trotzdem ein elementarer Unterschied in dem Verhalten des Kaninchens und der fleischfressenden Thiere bei Cholesterinfütterung zu verzeichnen. Es würde nach Grigaut und L'Huillier sich die Erhöhung des Cholesterinspiegels beim Hunde maximal um die zugeführte Tagesdosis belaufen; nach Sistiren der Fütterung würde der Abfall zur Norm erfolgen. Dagegen haben wir beim Kaninchen einen progredienten Anstieg der Cholesterincurve beobachtet, die auch nach 10 tägigem Sistiren der Fütterung noch keine Tendenz zum Abfall zeigte. Es handelt sich demnach beim Hunde nur um eine transitorische Hypercholesterinämie, die der Verdauungslipämie analog zu setzen wäre, während beim Kaninchen eine fortschreitende Cumulirung des Cholesterins im Serum stattfindet, offenbar, weil die Ausscheidungsmöglichkeit für das überschüssige Cholesterin fehlt, da wir für eine fermentative Zerstöruug des Cholesterins oder einen chemischen Abbau keine Anhaltspunkte haben. Worin ist nun diese verminderte Ausscheidungsfähigkeit des Pflanzenfressers für das überschüssige Cholesterin begründet? Wir haben aus den Versuchen von Chalatow und Anitschkow die interessante Thatsache kennen gelernt, dass sich beim cholesteringefütterten Kaninchen doppeltbrechende Substanzen in der Leber aufstapeln. Die von den russischen Autoren beschriebenen histologischen Veränderungen weisen auf eine schwere Schädigung des Leberparenchyms hin. Die anisotropen Cholesterinverbindungen werden nach Chalatow in enormer Menge sowohl in den parenchymatösen Leberelementen selbst als auch in den interstitiellen Zellen, besonders in den Kupffer'schen Zellen, abgelagert. Die mit anisotropen Tropfen überladenen Leberzellen unterliegen einer allmählichen Degeneration und gehen zu Grunde. An ihrer Stelle tritt eine reichliche Wucherung des interstitiellen Bindegewebes ein, das anfangs die Form feinster Interstitialfasern (Gitterfasern), in ihren späteren Stadien aber auch die des festen Bindegewebes besitzen. Das neugebildete Bindegewebe umgiebt dabei die Leberlobuli und bringt sie zur Atrophie, was schliesslich das morphologische Bild der typischen Lebercirrhose hervorruft.



Wir können auf Grund unserer Untersuchungen die Befunde Chalatow's und Anitschkow's bestätigen. Die Leber der Cholesterinkaninchen war schon makroskopisch durch ihre graugelbe Farbe, weiche Consistenz und durch die karikirte Läppchenzeichnung auffallend. Polarisationsmikroskopisch fanden wir im Zupfpräparate reichlich kleine, regelmässig gestaltete doppeltbrechende Tropfen. Im Formalingefrierschnitt reichlich Krystalle von doppeltbrechender Substanz in periportaler Anordnung; nach dem Erwärmen des Schnittes wurden wieder typische, doppeltbrechende Tropfen sichtbar. Ganz analoge Verhältnisse konnten wir beim Meerschweinchen finden, das nach 14 tägiger Fütterung mit je 1 g Cholesterin in Olivenöl auch eine ungeheure Vermehrung des Cholesterins im Serum aufwies. (Wir fanden, wie beim Kaninchen, einen jenseits der Scala liegenden Werth, während normalerweise das Meerschweinchenserum nur eine ganz schwache Reaction, 10—15, ergiebt.) Dagegen konnten wir weder bei der cholesteringefütterten Katze noch beim Hunde doppeltbrechende Tropfen in der Leber nachweisen. Ein analoger Befund wurde von den russischen Autoren bei der cholesteringefütterten Ratte erhoben. Wir finden also das Auftreten von doppeltbrechender Substanz in der Leber bei jenen Thieren, bei denen wir eine progrediente Cumulirung des Cholesterins im Serum nachgewiesen haben; es fehlt aber bei jenen Thieren, bei denen es durch die Fütterung nur zur transitorischen Hypercholesterinämie kommt.

Es war nun von Wichtigkeit festzustellen, ob es sich bei dem Auftreten von doppeltbrechender Substanz in der Leber bloss um ein Sichtbarwerden normaler Weise vorhandener Cholesterinverbindungen handelt, die ja nach Adami und Aschoff nur unter gewissen Bedingungen anisotrope Eigenschaften zeigen, oder ob eine wägbare Aufstapelung von Cholesterinen stattfindet. Gegen die zweite Möglichkeit sprachen die Befunde Pribram's, der bei cholesteringefütterten Kaninchen eine Verminderung des Cholesteringehaltes der Leber constatirt hat. Um aber eine eventuelle Aenderung des Cholesterins von der freien in die esterförmig gebundene Form nachzuweisen, haben wir mit Hülfe der Windaus-schen Digitoninmethode an zwei normalen und zwei anisotrope Substanz enthaltenden Kaninchenlebern die quantitative Cholesterinbestimmung vorgenommen.

Dabei fanden wir, auf 100 g feuchter Substanz berechnet, folgende Werthe:

Normalleber I.	Freies Cholesterin . . .	0,1244 g
	Gebundenes Cholesterin .	0
Normalleber II.	Freies Cholesterin . . .	0,1701 g
	Gebundenes Cholesterin .	0,0042 g
Leber von Cholesterinkaninchen I (18 mal mit je 1 g Cholesterin gefüttert).	Freies Cholesterin . . .	**0,2276** g
	Gebundenes Cholesterin .	**0,3512** g
Leber von Cholesterinkaninchen II (24 mal mit je 1 g Cholesterin gefüttert).	Freies Cholesterin . . .	**0,2667** g
	Gebundenes Cholesterin .	**0,3927** g



Die Leber wurde mit Glasstaub zu einem feinen Brei verrieben, bei 100° im Thermostaten getrocknet, zu einem feinen Pulver zerstossen und 3 Tage im Soxhlet mit Petroläther extrahirt. Der weitere Gang der Untersuchung hielt sich streng an die Angaben von Windaus.

Unsere Untersuchungen haben also zu ganz anderen Resultaten geführt, als wir auf Grund der Angaben Pribram's erwartet hatten. In der Leber der mit Cholesterin gefütterten Kaninchen war sowohl eine Vermehrung an freiem (Cholesterin), als insbesondere eine Anreicherung an gebundenem Cholesterin nachweisbar, das in der Normalleber fehlt oder nur in minimalster Menge vorhanden ist. Die Unterschiede zwischen Normal- und Cholesterinleber sind derart krass, dass wir einen zufälligen Befund ausschliessen können. Die Divergenz zwischen Pribram's und unseren Resultaten ist wahrscheinlich auf die Verwendung anderer Methoden zurückzuführen. Pribram selbst spricht von der Unzulänglichkeit der damals üblichen Methode. Es kommt natürlich auch der Umstand in Betracht, dass wir die Cholesterinfütterung höher trieben als Pribram. Wir haben durch unsere Befunde den Beweis erbracht, dass es sich bei dem Auftreten von doppeltbrechenden Tropfen in der Leber nicht um ein Sichtbarwerden präformirter Cholesterinverbindungen, sondern um eine Ablagerung vornehmlich von Cholesterinestern handelt. Das Fehlen von doppeltbrechender Substanz in der Leber der cholesterin-gefütterten Carnivoren legt den Schluss nahe, dass bei diesen eine derartige Ablagerung von Cholesterin nicht erfolgt. Damit wäre das abweichende Verhalten der Carnivoren und Herbivoren, das wir bei fortgesetzter Cholesterinfütterung in Bezug auf Anstieg und Abfall der Cholesterincurve des Serums constatirt haben, unserem Verständnisse nähergerückt.

Aus einer Reihe von Arbeiten der letzten Jahre, die Chvostek in seiner Abhandlung „Xanthelasma und Icterus" kritisch zusammenfasst, geht die wichtige Rolle der Leber für den Fett- und Lipoidstoffwechsel hervor. Glaessner und Singer konnten bei Fettverfütterung eine Vermehrung des Fettgehaltes in Leber und Galle nachweisen. Reicher findet nach Fettfütterung eine Vermehrung der Cholesterinfettsäureester im Blute und weist auf die Wahrscheinlichkeit hin, dass sich die Fettsäurencholesterinkuppelung in der Leber vollzieht. Ueber den feineren Mechanismus im Fettumsatze der Leber geben Joanovic und Pick wichtige Aufklärungen. Sie zeigen, dass bei Fettfütterung eine Zunahme und Umwandlung des Fettes in der Leber erfolgt, dass nach beendigter Verdauung die ungesättigten Fettsäuren allmählich aus dem Leberfette verschwinden (weiterer Abbau des Fettes oder Ausscheidung durch die Galle). Bei diesen Vorgängen kommt den Phosphatiden der Leber eine wichtige Rolle zu, und zwar ist die Beteiligung der Leberlipoide an dem Fettabbau selectiv, indem sie ihrer verschiedenen Zusammensetzung entsprechend nur ganz bestimmte Fettsäuren aufzunehmen imstande sind, um dieselben im weiteren Verlaufe wieder zu reduciren und in gesättigte Verbindungen überzuführen. Endlich konnte Chalatow zeigen, dass es bei Fütterung mit gewissen Fett-Lipoidverbindungen, vor allem aber bei der Cholesterinfütterung zu schweren Schädigungen in der Kaninchenleber

kommt. Wir müssen uns also vorstellen, dass die Leber der Herbivoren sich den mit der Pfortader zugeführten vermehrten Cholesterinverbindungen gegenüber als insufficient erweist, wahrscheinlich auf Grund der Eigenschaften artspecifischer Leberlipoide. Für diese physiologische Insufficienz der Pflanzenfresserleber in Bezug auf die Cholesterinausscheidung spricht auch ein Befund, den wir allerdings wegen der Unzulänglichkeit der Methode nur mit gewisser Reserve wiedergeben. Bei der Unmöglichkeit, die kleinen Gallenmengen des Kaninchens quantitativ zu untersuchen, haben wir die beim Serum angewendete Farbenreaction entsprechend modificirt an der Galle versucht. Dabei erwies sich die Gelatinebildung beim Anstellen der Probe als hinderlich, und wir mussten nach 24 stündigem Aufbewahren der Probe auf Eis die Gelatine durch scharfes Centrifugiren zerstören. Die Chloroformschichte war sowohl bei der Galle der Normalthiere als auch der Cholesterinthiere farblos oder blassgrüngelblich gefärbt, entsprechend dem Gehalte an Gallenfarbstoffen, fiel also für Cholesterin negativ aus, nur in einem Falle beobachteten wir eine ganz leichte Rosafärbung. Dieser Befund ist deswegen auffallend, weil physiologisch zwischen dem Cholesteringehalte der Galle und dem des Blutes Beziehungen zu bestehen scheinen, auf die Aschoff und Bacmeister sowie Peirce[1]) hinweisen. Das ungeheure Cholesteringefälle zwischen Serum und Galle des cholesteringefütterten Kaninchens, das wenigstens entsprechend dem Ausfalle der Farbreaction zu bestehen scheint, würde darauf hindeuten, dass die Ausscheidung des Cholesterins durch die Galle behindert ist. So kommt es zur Cumulirung des Cholesterins im Serum. Die Leberzelle kann das in erhöhtem Maasse angebotene Cholesterin nicht verarbeiten, und es kommt zur Schädigung der Zelle, womit die Bedingung für die Infiltration der Zelle mit doppeltbrechender Substanz gegeben ist.

Wie verhalten sich nun die anderen Organe der hypercholesterinämischen Kaninchen? Chalatow und Anitschkow finden die Aorta ihrer Versuchsthiere schwer atheromatös verändert und mit doppeltbrechenden Tropfen infiltrirt, ferner finden sie in der Milz regelmässig doppeltbrechende Tropfen, die grossentheils in Makrophagen eingeschlossen liegen. Wir haben bei unseren Versuchen keine Veränderungen in der Aorta nachweisen können. Entweder war die Fütterung nicht lang genug — die russischen Autoren fütterten 2—3 Monate lang —, oder es liegt an Unterschieden in der Kaninchenrasse, deren Einfluss ja bei der experimentellen Adrenalinsklerose bekannt ist. Dagegen konnten wir in der Milz, wenn auch meistens nur in geringer Menge, doppeltbrechende Tropfen nachweisen.

Weit auffallender waren die Befunde an Nebennieren und Ovarien der cholesteringefütterten Kaninchen. Die Nebennierenrinde des normalen Kaninchens weist einen feinen Nebel aus doppeltbrechenden Tröpfchen und verhältnismässig spärlich grössere anisotrope Tropfen auf. Schon

1) Anmerkung während der Correctur: In einer jüngst erschienenen Arbeit berichtet Mc. Nee über die Vermehrung des Cholesteringehaltes während der Schwangerschaft.

makroskopisch zeigte die Nebenniere der cholesteringefütterten Kaninchen in ihrer weissen Farbe und auffallend weichen Consistenz ein abweichendes Verhalten gegenüber der Normalnebenniere. Im Zupfpräparate fanden wir enorm reichlich doppeltbrechende Tropfen von feinerem und gröberem Caliber. Die formolgehärtete Nebenniere wies im unerwärmten Gefrierschnitte eine überwältigende Fülle an doppeltbrechenden Crystallen auf, die ohne Respectirung der Zellgrenze das Parenchym erfüllten. Nach dem Erwärmen schossen doppeltbrechende Tropfen auf, die theils grob und gelblich gefärbt dem Gewebe aufzuliegen schienen, theils fein, weiss und körnerförmig eine dichte doppeltbrechende Matrix vorstellten. Ein grosser Teil gröberer Tropfen verzerrte sich unter den Blicken, nahm concentrische Schichtung und rosettenförmige Gestalt an und zerfloss schliesslich myelinig in langgestreckte, facettirte Gebilde, die immer noch schwache Doppelbrechung zeigten. Nach 24 Stunden waren nur noch wenige typisch gestaltete anisotrope Tropfen zu sehen, sondern der Hauptsache nach ein doppeltbrechender aus Körnern bestehender Nebel.

Bei den mit Cholesterin gefütterten Meerschweinchen wies die Nebenniere insofern ein ungewöhnliches Verhalten auf, als die anisotropen Tropfen nicht bloss bedeutend vermehrt, sondern auch weit beständiger waren als sie es bei der normalen Meerschweinchenniere sind. Während bei der normalen Nebenniere nach dem Erwärmen nur spärliche Tropfen sichtbar werden, die sehr schnell die Doppelbrechung einbüssen, oder aber anisotrop aus dem Gewebe austreten und sich in kleinen Häufchen jenseits der Nebennierenkapsel sammeln, traten bei der Nebenniere des Cholesterinthieres nach dem Erwärmen ungemein reichlich typische anisotrope Tropfen auf, die eine gewisse Beständigkeit zeigten und im Schnitte verblieben. Wir haben es also mit einer Veränderung des doppeltbrechenden Lipoids zu thun, die den Angaben Aschoff's entsprechend auf eine Erhöhung der Cholesterinquote des doppeltbrechenden Lipoids zurückzuführen sein dürfte.

Ganz analoge Veränderungen wie in der Nebenniere fanden wir auch im Ovarium von cholesteringefütterten Kaninchen. Hier ist eine kurze Ergänzung zur Histologie des Kaninchenovariums erforderlich. Harz konnte in dem Ovarium des Hasen ein auffallendes Vorherrschen von „Segmentalzellen“ beobachten, die er folgendermaassen beschreibt: „Die Zellen sind polygonal, von 20—21 μ Durchmesser; ihr Inhalt ist leicht körnig und färbt sich durch Pikrocarmin gelblich, während ihr Kern von 3 μ Durchmesser sich durch seine röthliche Farbe scharf vom Protoplasma abhebt.“ Diese Zellen finden sich, wie unsere Untersuchungen erwiesen haben, äusserst reichlich in der Rinde des Kaninchenovars, und zwar beim erwachsenen Thiere. Das Protoplasma dieser Zellen ist mit feinen Tröpfchen erfüllt, die Doppelbrechung zeigen und aller Wahrscheinlichkeit nach zu den Cholesterinestern gehören. Das Vorkommen von Fett in den sogenannten Kornzellen (His) ist seit langem bekannt und namentlich von Plato eingehend untersucht worden. Plato nimmt auf Grund der Osmiumbräunung an, dass die Tröpfchen der Kornzellen aus Fett bestehen. Nagel sieht in



seinem kritischen Sammelreferate die Fettnatur dieser Tröpfchen als nicht bewiesen an. Ohne auf die Beziehungen der His'schen Kornzellen zu den Segmentalzellen von Harz näher einzugehen, möchten wir die bisher unbekannte Thatsache hervorheben, dass sich physiologischerweise beim erwachsenen Kaninchen in der Rindensubstanz des Ovariums ausserhalb der Corpora lutea und Follikel äusserst reichlich Zellen vom Typus der Schaumzellen finden, die mit doppeltbrechendem Lipoid erfüllt sind und eine Analogie zu den Nebennierenrindenzellen darstellen[1]).

Die Ovarien der cholesteringefütterten Kaninchen zeigen nun eine enorme Aufstapelung von doppeltbrechendem Lipoid. Auch das makroskopische Aussehen, die hellgelbe Farbe und auch die eigenthümlich brüchig-weiche Consistenz weisen auf den hohen Lipoidgehalt hin. Unter dem Polarisationsmikroskop leuchtet der ganze Schnitt auf, das Gewebe ist mit doppeltbrechenden Crystallen dicht besät, so dass die histologische Structur im Gefrierschnitte kaum mehr zu erkennen ist. Nach dem Erwärmen wandeln sich die Crystalle in typische doppeltbrechende Tropfen um, die im Allgemeinen kleiner sind als die der Nebenniere und eine geringere Tendenz zur Quellung und Myelinbildung zeigen. Diese Befunde erfordern insofern unser Interesse, als wir weder in der Nebenniere noch im Ovarium irgend welche histologischen Veränderungen beobachten konnten, die auf eine schwerere Schädigung der Zellen hingewiesen hätten. Das Protoplasma der Zellen wies jene wabige Structur auf, die durch die Extraction der Lipoidtröpfchen bedingt ist, der Kern der Zellen erwies sich als vollkommen intact, von normaler Färbbarkeit und Structur. Irgend welche reactiven Vorgänge, Zugrundegehen von Zellcomplexen oder Bindegewebswucherung, Infiltrate waren nicht nachweisbar. Hier erhebt sich nun die wichtige Frage, ob der Anhäufung von doppeltbrechenden Cholesterinverbindungen in diesen beiden Organen wirklich eine Deconstitution ihrer Zellen vorausgegangen sein müsse. Es sei ohne Weiteres zuzugeben, dass sich eine Deconstitution der Zelle im chemischen Sinne auch ohne morphologischen Ausdruck denken lässt. Ist es aber nothwendig, eine solche anzunehmen? Wir wollen daran erinnern, dass Grigaut und L'Huillier beim Zustandekommen der alimentären Hypercholesterinämie auch eine Reizwirkung auf die cholesterinogenen Organe annehmen. Es wäre andererseits auch daran zu denken, dass in jenen Organen, die physiologisch wie die Nebenniere und das Ovarium doppeltbrechende Substanz enthalten, auf Grund einer specifischen Affinität ihrer Lipoide zu Cholesterinverbindungen eine Aufnahme derselben bei erhöhtem Angebot erfolgen kann. Wir dürfen daraus aber keinen Schluss auf die physiologische Stellung des doppeltbrechenden Lipoids in den genannten Organen ziehen. So kommt es bei der Hypercholesterinämie, die man beim Kaninchen durch acute Infectionen hervorrufen kann, nicht zu einer Vermehrung, sondern zu einer Verminderung bzw. zum Schwunde der doppeltbrechenden Substanz

1) Bei der geschlechtsreifen Ratte fanden wir die Thecazellen zum Theil mit doppeltbrechendem Lipoid erfüllt, und zwar vorwiegend die peripheren Lagen, während die den Follikeln näherliegenden ärmer an doppeltbrechender Substanz sind.



in der Nebenniere. Hier findet im Sinne Aschoff's ein erhöhtes Angebot an Cholesterin statt; trotzdem kommt es nicht zu einer Anreicherung, sondern im Gegentheil zu einer Verminderung des doppeltbrechenden Lipoids in den Nebennieren. Dagegen lässt sich dort, wo durch Cholesterinfütterung eine Anreicherung an doppeltbrechenden Lipoiden in der Nebenniere erfolgte, eine Verminderung derselben durch Infectionsprocesse nicht nachweisen. Es verhält sich also allem Anscheine nach das künstlich in die Nebennieren abgelagerte Cholesterin anders als das physiologische, wie aus folgendem Versuche hervorgeht.

Kaninchen 4 normal und Kaninchen 5, das durch 18 Tage je 1 g Cholesterin in Olivenöl erhalten hatte, werden durch Bacillus dysenteriae Shiga-Kruse (je 2 Oesen) intravenös inficirt. 6. 3., 6 Uhr Abends.

7. 3., 11 Uhr Vormittags. Kaninchen 4 paretisch, im Sterben. Kaninchen 5 noch lebhaft.

7. 3., 12 Uhr Mittags. Kaninchen 4 eingegangen.

7. 3., 8 Uhr Abends. Kaninchen 5 eingegangen.

In der Nebenniere des Kaninchens 4 fanden sich nur äusserst spärlich doppeltbrechende Tropfen. Nebenniere des Kaninchens 5 strotzend mit doppeltbrechenden Tropfen erfüllt. (Leber reich an doppeltbrechenden Tropfen. Milz enthält spärlich, Niere keine anisotropen Tropfen.)

Dieser Befund sowie das von der Norm abweichende Verhalten des infiltrirten doppeltbrechenden Lipoids in der Meerschweinchennebenniere sprechen dafür, dass die bei Cholesterinfütterung sich in der Nebenniere speichernde doppeltbrechende Substanz der physiologisch vorhandenen nicht gleichzusetzen ist.

Wir können also bis zu einem gewissen Grade mit Hülfe des Polarisationsmikroskopes die Spuren verfolgen, die das zugefütterte Cholesterin im Organismus zurücklässt. Wir versuchten nun das Auftreten von doppeltbrechenden Cholesterinverbindungen in Organen zu provociren, bei denen die Cholesterinverfütterung allein keinen Niederschlag von anisotroper Substanz hervorgerufen hatte. Der Weg war durch die Ueberlegung gewiesen, dass es durch Schädigung der Zelle gelingen müsse, deren normalen Schutz gegen die Anreicherung mit Cholesterinverbindungen herabzusetzen. Da wir bei unseren cholesteringefütterten Kaninchen atheromatöse Veränderungen mit Ablagerung von doppeltbrechender Substanz nicht beobachten konnten — wir haben auf diese Divergenz unserer Befunde mit denen der russischen Autoren bereits hingewiesen —, so wollten wir durch primäre Gefässschädigung mittels Adrenalininjectionen die Ablagerung von Cholesterinestern in der Aortenwand begünstigen.

Wir fütterten ein Kaninchen durch 14 Tage täglich mit 1 g Cholesterin, bis wir die höchsten Grade der Hypercholesterinämie nachweisen konnten. Dann injicirten wir ihm im Verlaufe von 16 Tagen 3,4 ccm Adrenalin (Originallösung Parke und Davis) und setzten während dieser Zeit die Cholesterinfütterung noch fort, so dass das Thier insgesammt 30 g Cholesterin einverleibt bekam. Bei der Obduction fanden wir die Aorta im Sinne der Adrenalinsklerose verändert, in der absteigenden und Bauchaorta circumscripte Ausbuchtungen mit Verkalkungsherden. Doppeltbrechende Tropfen waren weder im Zupfpräparate noch im Gefrierschnitte der Aortenwand nach-



weisbar. Zu dem gleichen Resultate führte ein Versuch, in dem wir einem mit 20 g Cholesterin gefütterten Kaninchen insgesammt 4,3 g Adrenalin injicirten.

Hervorzuheben wäre bei diesen Versuchen das frühe Einsetzen der Sklerose (16 und 15 Tage), andererseits die Beobachtung, dass das Blut der beiden Kaninchen trotz des hohen Cholesteringehaltes deutliche Hämolyse aufwies. Auf diese Erscheinung war der eine von uns schon anlässlich früherer Untersuchungen aufmerksam geworden, indem er sowohl beim Kaninchen als auch beim Menschen auf Adrenalininjectionen das Auftreten von Oxyhämoglobin und ein Dunklerwerden des Serums beobachten konnte. Controlversuche am Thiere ergaben, dass dem als Conservirungsmittel der Adrenalinlösung beigegebenen Chloreton die hämolytische Wirkung zukommt. Auf diese Weise ist die von einigen Autoren bei Adrenalininjectionen (Parke und Davis) beobachtete Ablagerung von Blutpigment in der Milz zu erklären. Mit gewisser Reserve möchten wir auch den Befund anführen, dass unsere Cholesterinkaninchen sehr grosse Dosen von Adrenalin (0,5 ccm) anstandslos vertrugen. Allerdings ist hier die individuell differente Empfindlichkeit der Kaninchen für Adrenalin in Betracht zu ziehen, ferner die Abschwächung der Giftwirkung durch Gewöhnung; doch ist es immerhin auffallend, dass die Thiere innerhalb 3 Tagen die brüske Steigerung der Dosis von 0,1 auf 0,3 und 0,5 vertrugen. Wir behalten uns das Studium dieser Verhältnisse, das uns wegen der Beziehungen zwischen Hyperadrenalinämie und Hypercholesterinämie bei gewissen pathologischen Processen (Nephritis, Atheromatose) interessant erscheint, für eine spätere Arbeit vor. Unsere Versuche, durch experimentelle Organschädigung eine Ablagerung von Cholesterinestern zu provociren, führte bei urannephritischen Kaninchen zu einem positiven Resultat.

Kaninchen 10 wurde vom 17. 3.—11. 4. täglich mit 1 g Cholesterin gefüttert. Am 3. 4. erhielt es 0,5 ccm Uranylnitrat (1:200) intraperitoneal, am 7. 4. 0,25, am 9. 4. 0,5 ccm. 11. 4. Exitus. Bei der Obduction ergab sich ein interessanter Nebenbefund: eine Apoplexie der rechten Nebenniere. Die Nebenniere war haselnussgros und wies eine ausgedehnte, schon ältere Blutung in Mark und Rindensubstanz auf.

Die Nieren waren schon makroskopisch höchst auffallend. Sie waren vergrössert, weich, von graugelber Farbe. Kapsel leicht abziehbar. Die glatte Oberfläche weist neben kleinsten hämorrhagischen Herden eine feine, weissgelbe Tüpfelung auf. Auf der Schnittfläche waren neben röthlichgelben deutlich weissgelbe Streifen in der Rinde sichtbar. Bei der Untersuchung mit dem Polarisationsmikroskop fand sich nun eine Anhäufung von doppeltbrechenden Tropfen vorwiegend in den Epithelien der Tubuli, die als helle Streifen aufleuchteten. Diese Localisation der doppeltbrechenden Substanz ist insofern interessant, als es sich bei der Urannephritis hauptsächlich um eine Schädigung im tubulären Apparate handelt, wie aus den Untersuchungen von Suzuki hervorgeht. Ein zweiter Versuch, in dem wir die Uran- mit Adrenalinwirkung (nach Hess und Wiesel) combinirten, führte zu einem ähnlichen, wenn auch minder ausgeprägten Bilde in der Niere. Der Controlversuch mit der reinen Uranvergiftung am nicht mit Cholesterin gefütterten Thiere fiel negativ aus.

Damit erscheint uns im Princip auch der experimentelle Beweis für die Anschauung Chvostek's erbracht, die er in Bezug auf das Xanthelasma folgendermaassen formulirt: „Soll ein lipoider Infiltrations-



process in die Zellen (der Cutis) stattfinden, so müssen diese, auch wenn durch die Cholesterinämie die Bedingungen für das Auftreten der infiltrativen Vorgänge sehr günstige sind, eine Aenderung ihrer Constitution erfahren, die bewirkt, dass in der Zelle bereits vorhandene lipoide Substanz aus ihrer gewöhnlichen Verbindung gesprengt, sichtbar gemacht wird, und dass bei Mehrangebot eine Anreicherung der Zellen mit Cholesterin erfolgen kann."

Schlusssätze.

1. Herbivoren und Carnivoren verhalten sich der Cholesterinfütterung gegenüber vollkommen verschieden.
2. Pflanzenfresser (Kaninchen, Meerschweinchen) stapeln das zugeführte Cholesterin in ungeheurer Menge im Serum auf und können es auch nach Sistiren der Fütterung nicht ausscheiden.
3. Junge fleischfressende Thiere (Katze, Hund) weisen bei Cholesterinfütterung keine oder eine nur geringe passagere Hypercholesterinämie auf, die dem Typus der alimentären Lipämie entspricht.
4. Die Unterschiede in dem Verhalten der Pflanzen- und Fleischfresser gegenüber der Cholesterinfütterung beruhen auf Functionsunterschieden der Leber.
5. Beim Pflanzenfresser kommt es bei fortgesetzter Cholesterinfütterung zu einer Vermehrung des Cholesterins in der Leber, vorwiegend in gebundener Form. Ferner kommt es zur Aufstapelung von doppeltbrechender Substanz in den Nebennieren und Ovarien.
6. In der Leber der cholesteringefütterten Fleischfresser ist keine doppeltbrechende Substanz nachweisbar.
7. Bei Organschädigung (Urannephritis) hypercholesterinämischer Thiere lagert sich Cholesterin in Form von doppeltbrechenden Tropfen in den deconstituirten Zellen ab.

Literatur.

1. **Adami** und **Aschoff**, Proceed. Roy. soc. 1906. Vol. 78.
2. **Anitschkow**, Deutsche med. Wochenschr. 1913. No. 16.
3. **Aschoff**, Ziegler's Beitr. 1910. Bd. 47. — Münchener med. Wochenschr. 1910. No. 7. — Wiener klin. Wochenschr. 1910. No. 16.
4. **Aschoff** und **Bacmeister**, Die Cholelithiasis. Jena 1910.
5. **Bacmeister**, Biochem. Zeitschr. 1910. Bd. 26.
6. **Chalatow**, Virchow's Arch. 1912. Bd. 207. — Centralbl. f. Pathol. u. pathol. Anat. 1913. H. 1.
7. **Chauffard**, **Laroche** et **Grigaut**, Compt. rend. de la soc. de biol. 1912. Bd. 72. S. 223 u. 265.
8. **Chvostek**, Zeitschr. f. klin. Med. 1911. Bd. 73.
9. **Fraser** und **Gardner**, Proceed. Roy. soc. 1910. Bd. 82.
10. **Glaessner** und **Singer**, Versamml. d. Naturforscher in Salzburg 1909. Med. Klinik. 1909. H. 51.
11. **Goodman**, Hofmeister's Beitr. z. chem. Physiol. 1907. Bd. 9.

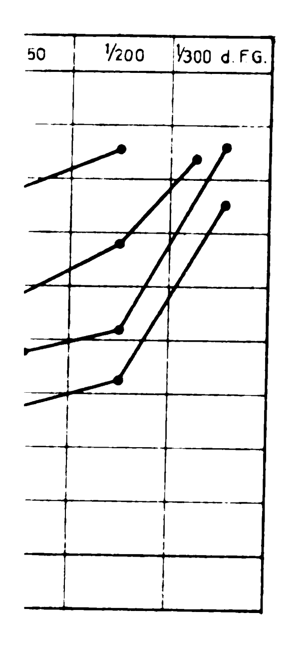


12. Grigaut, Compt. rend. de la soc. de biol. 1911. Vol. 71. S. 274.
13. Grigaut et L'Huillier, Ibidem. 1912. Vol. 73. S. 304.
14. Harz, Arch. f. mikr. Anat. 1883. Bd. 22.
15. Hess und Wiesel, Wiener klin. Wochenschr. No. 9.
16. Joanovic und Pick, Wiener klin. Wochenschr. 1910. No. 16.
17. Jankau, Arch. f. experim. Pathol. 1892. Bd. 29.
18. Kausch, Diss. Strassburg 1891.
19. Kusumoto, Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. 14.
20. Munk, Virchow's Arch. Bd. 194.
21. Nagel, Handb. d. vergl. Anat. u. Entwicklungsgesch. 1898. — Ergebn. d. Anat. Entwicklungsgesch. 1898.
22. Naunyn, Klinik der Cholelithiasis. Leipzig 1892.
23. Mc. Nee, Deutsche med. Wochenschr. 1913. H. 21.
24. Peirce, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 106.
25. Plato, Arch. f. mikr. Anat. 1892. Bd. 50.
26. Pribram, Biochem. Zeitschr. 1906. Bd. 1.
27. Suzuki, Zur Morphologie der Nierensecretion. Monographie. Jena 1912.
28. Thomas, Diss. Strassburg 1890.
29. Weltmann, Mittheil. d. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. 1913. H. 2. — Ziegler's Beitr. 1913. Bd. 56.

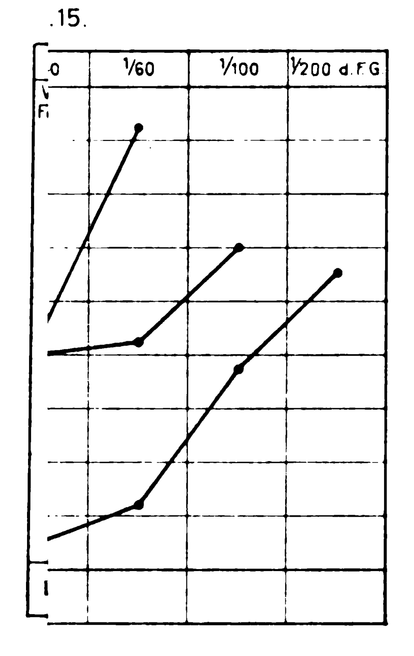
Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

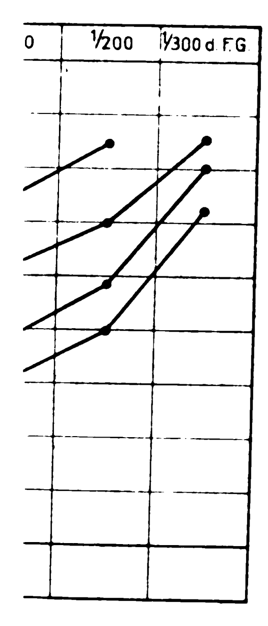


Taf. XII.

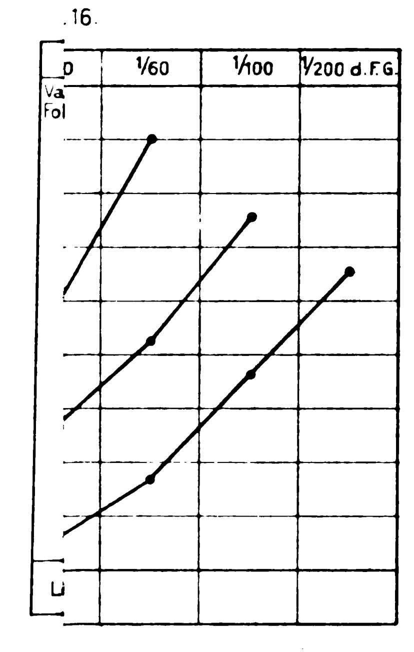

50
1/200
1/300 d. F.G.

.15.


0
1/60
1/100
1/200 d. F.G.


0
1/200
1/300 d. F.G.

.16.


0
1/60
1/100
1/200 d. F.G.
Va
Fol
Li

Taf. XIII.

Versuch II. 18.II.13. (Tier)

[…]uch VI. 7.III.13. (Tier)

Kurve 5.

Zeit: 11 25 27 11^34 11^37 38 11^42 45 11^50 55 12 04

Eiweissprocente

Injektion
Vena hepatica
Vena cava inferior
Vena portae

59 ccm

9 ccm

Kurve 8.

[…]ch II. (Mensch)

Zeit: 5^15 5^30 5^35 5^40 5^45 5^55 5^58 6^10 6^15 6^35

Eiweissprocente

Injektion
Blutdruck
Venöses Blut
Capillar-Blut

Kurve 11.

[…]uch V. (Mensch)

Zeit: 11^05 25 11^30 11^35 40 11^45 47 55 12^00 12^15 12^30 31 12^40 42

Eiweissprocente

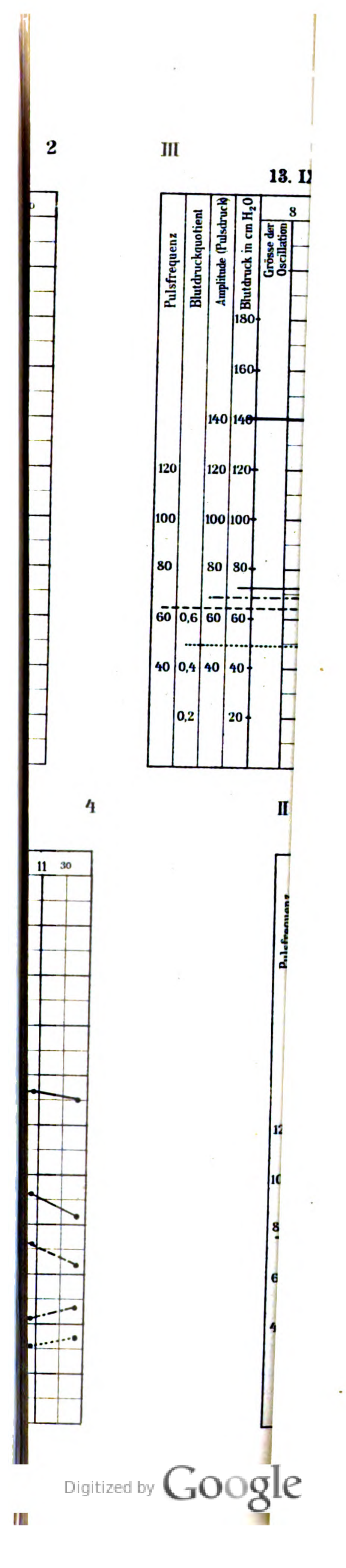
Injektion
Blutdruck
Venöses Blut
Capillar-Blut

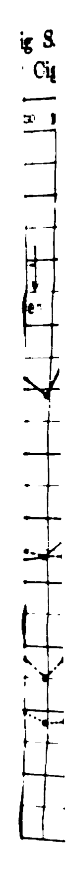
E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

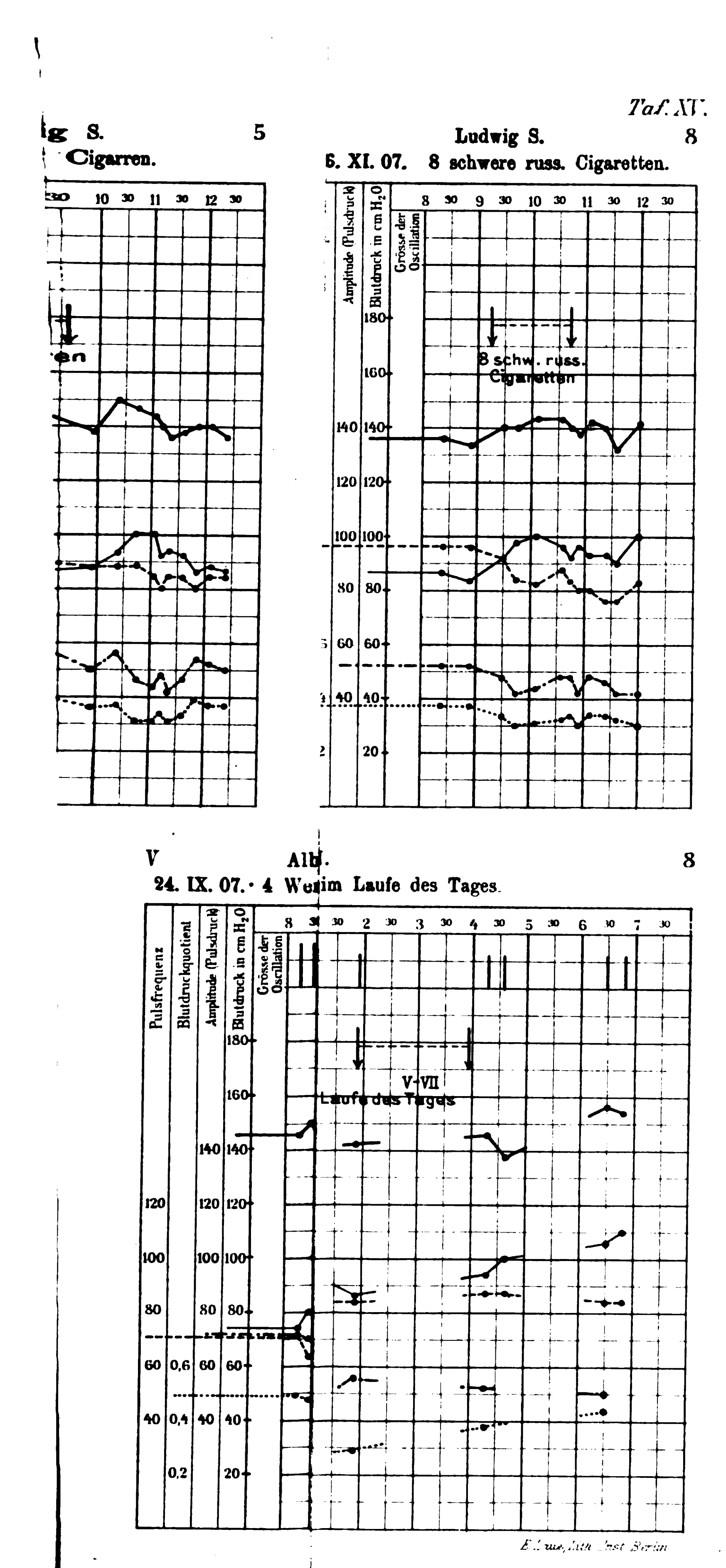
2

4

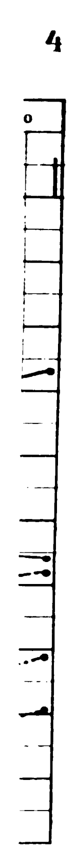
11 30


2
III
4
II
Pulsfrequenz
Blutdruckquotient
Amplitude (Pulsdruck)
Blutdruck in cm H_2O
Grösse der Oscillation

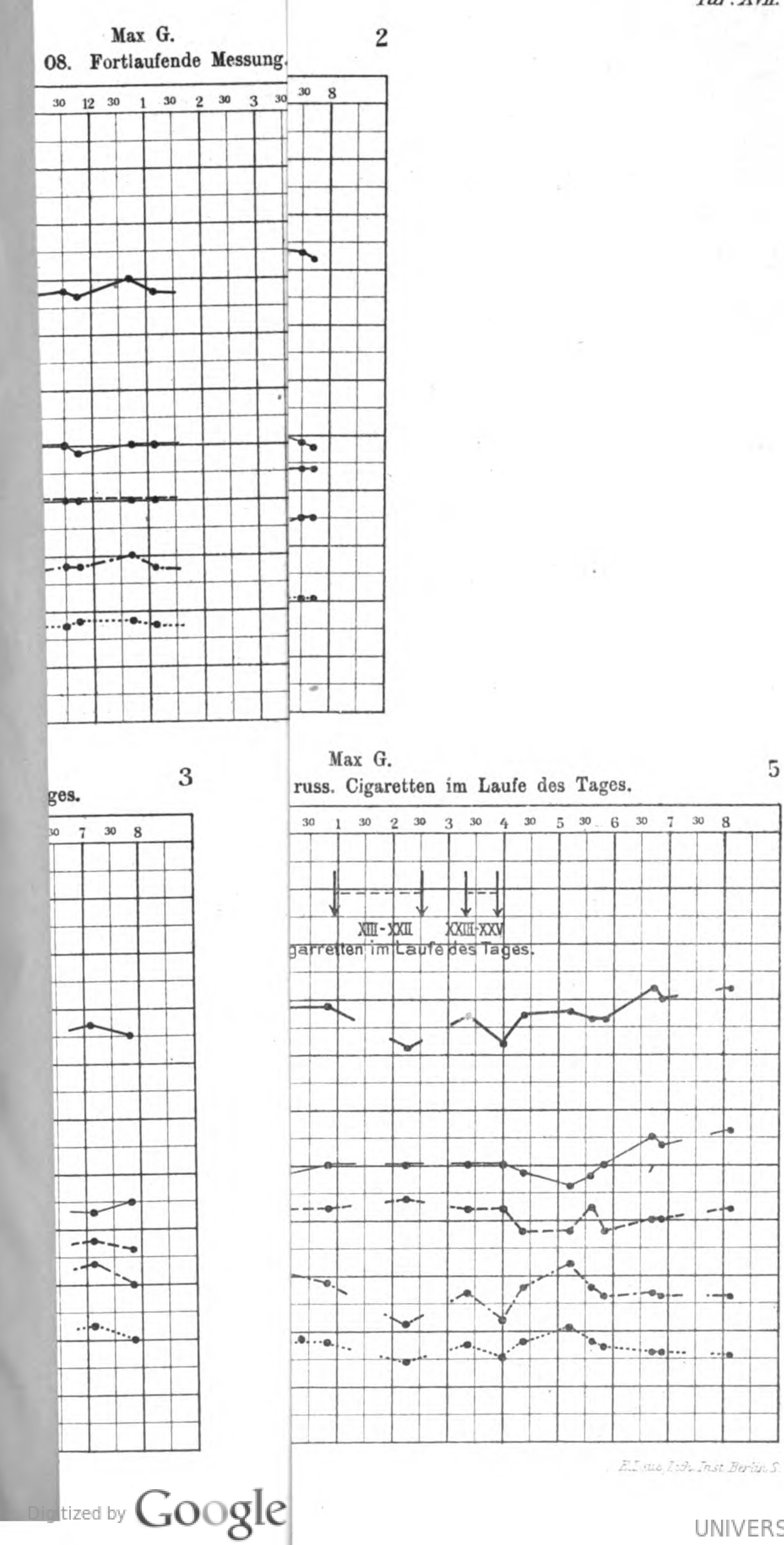


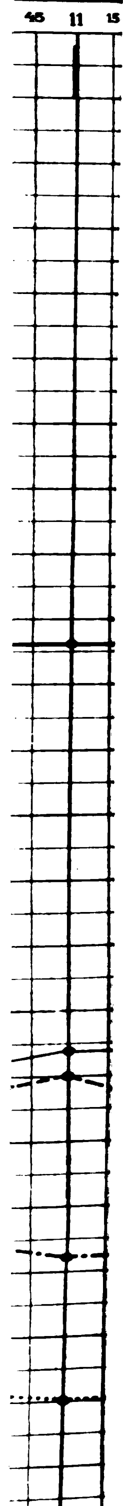

Taf. XV.
S.
5
Cigarren.
Ludwig S.
8
6. XI. 07. 8 schwere russ. Cigaretten.
Amplitude (Pulsdruck)
Blutdruck in cm H_2O
Grösse der Oscillation
8 schw. russ. Cigaretten
V
Alb.
8
24. IX. 07. 4 W im Laufe des Tages.
Pulsfrequenz
Blutdruckquotient
V-VII
Laufe des Tages
E. Laue, Lith. Inst. Berlin

4



Amplitude (Pulsdruck)
140
120
100
80
60
40


Max G.
08. Fortlaufende Messung.
2
30 12 30 1 30 2 30 3 30 30 8
3
ges.
30 7 30 8
Max G.
russ. Cigaretten im Laufe des Tages.
5
30 1 30 2 30 3 30 4 30 5 30 6 30 7 30 8
XIII-XXII XXIII-XXV
garretten im Laufe des Tages.


sung.
45
11
15

XXI.

Aus der II. med. Universitäts-Klinik der Königl. Charité zu Berlin
(Director: Geh.-Rath Prof. Dr. Fr. Kraus).

Ueber den Einfluss der Ausschaltung des Zwischenhirns auf das infectiöse und nichtinfectiöse Fieber.

Von

Julius Citron und **Erich Leschke.**

(Hierzu Tafel XIX.)

Seit der Entdeckung des Wärmestichs durch Aronsohn und Sachs[1]) ist die Frage nach der Existenz wärmeregulirender Centren im Gehirn der Gegenstand mannigfacher Untersuchungen und Controversen gewesen. Während Aronsohn uud Sachs im Corpus striatum ein Centrum annahmen, das den gesammten Wärmehaushalt der Warmblüter leitet, lehnen Physiologen wie Tigerstedt und Luciani in ihren Lehrbüchern der Physiologie die Existenz besonderer wärmeregulirender Centren durchaus ab und glauben vielmehr, dass das gesammte Nervensystem auf dem Wege der Innervation von Muskeln, Blutgefässen und Schweissdrüsen den Wärmehaushalt beherrscht, ohne dass bestimmte Theile einen besonderen Einfluss auf die Wärmeregulation besitzen. Die Ansicht von Aronsohn und Sachs über die Bedeutung des Streifenhügels für den Wärmehaushalt hat nun in jüngster Zeit eine starke Erschütterung dadurch erfahren, dass Jakobij und Römer[2]) feststellten, dass jeder Reiz, der die Seitenventrikel trifft, zu Temperatursteigerung führt, dass somit die Annahme eines einheitlichen Wärmecentrums im Sinne von Aronsohn und Sachs hinfällig wird. Immerhin bleibt aber auch nach den Ergebnissen der Versuche von Jakobij und Römer die Möglichkeit bestehen, dass der Reiz der Seitenventrikel sich nach irgend einem Centrum fortpflanzt, das die Wärmeregulation beherrscht und durch den Reiz zur Temperatursteigerung Anlass giebt.

Nachdem somit die Versuche, durch Reizung einer bestimmten Stelle im Gehirn eine Localisation des Wärmeregulationsvermögens zu erreichen, zu keinem eindeutigen Ergebniss geführt hatten, brachten zuerst die im October 1912 mitgetheilten Versuche von Isenschmidt und Krehl[3]) eine Klärung. An Stelle der Reizung benutzten diese Forscher die Ausschaltung. Sie konnten dabei zeigen, dass im Zwischenhirn, und zwar im caudalen Theil der Regio subthalamica ein Wärmeregulations-

1) Pflüger's Arch. 1885. Bd. 37. S. 624.
2) Arch. f. experim. Pathol. 1912. Bd. 70. S. 149.
3) Arch. f. experim. Pathol. 1912. Bd. 70. S. 109.



centrum existirt, nach dessen operativer Ausschaltung Kaninchen die Fähigkeit der Wärmeregulation vollkommen verlieren und sich vielmehr wie poikilotherme Thiere verhalten, da sie in ihrer Körperwärme durchaus abhängig sind von der Aussentemperatur.

Die Frage nach der Bedeutung des Wärmeregulationscentrums im Gehirn für die Temperatursteigerung beim Fieber, und zwar sowohl beim Infectionsfieber wie bei den verschiedenen Formen des aseptischen Fiebers, blieb jedoch nach allen bisherigen Untersuchungen noch ungelöst. Einen Beitrag zur Lösung dieses für das Verständniss des Fiebers überaus wichtigen Problems sollen die folgenden Untersuchungen bringen.

I. Die Ausschaltung der Wärmeregulation durch den Zwischenhirnstich.

Den Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen über den Einfluss des Zwischenhirns auf das anaphylaktische, infectiöse und aseptische Fieber bildeten die Feststellungen von Isenschmidt und Krehl[1]), die nach querer Durchtrennung des gesammten Zwischenhirns bei Kaninchen völligen Verlust der Wärmeregulation fanden. Die beiden genannten Forscher gingen so vor, dass sie nach doppelseitiger temporärer Carotisunterbindung, breiter Trepanation des Schädels und Entfernung der Dura den Balken in sagittaler und die Hemisphären in frontaler Richtung durchschnitten, den Hirnstamm nach Aufklappen der Hemisphären und Entfernen des Ammonshornes freilegten und quer durchtrennten.

Diese eingreifende Operation erwies sich uns jedoch zur Ausschaltung der Wärmeregulation als unnöthig, da wir das Gleiche durch die Zerstörung nur der mediansten Theile des Zwischenhirns an der Grenze zwischen Thalamus opticus und Corpus quadrigeminum anterius erreichten. Der Verlauf der der Einfachheit halber als „Zwischenhirnstich" bezeichneten Operation gestaltet sich folgendermaassen:

Bei grossen, kräftigen Kaninchen wird die Kopfhaut in der Sagittallinie gespalten, das Periost abgeschabt und ein Trepan von 1 cm Durchmesser in der Mitte zwischen der Coronarnaht und der Lambdanaht aufgesetzt.

Nach Eröffnung der Schädelhöhle wird der Sinus longitudinalis doppelt unterbunden, die Dura quer gespalten und eine feine stumpfe Sonde zwischen den Hemisphären bis auf den Boden des Schädels durchgestossen. Durch geringe Seitwärtsbewegungen der Sondenspitze werden darauf die mediansten Theile des Zwischenhirns rechts und links etwa je 2 mm neben der Mittellinie durchtrennt und darauf die Hautwunde geschlossen.

Nach der Operation wurden die Thiere in einen warmen Raum gebracht und weich gebettet, damit sie sich bei den häufig eintretenden Krämpfen nicht verletzten. In den letzten Versuchen wurden die Thiere in einem Wärmeschrank bei einer Temperatur von 25—30° gehalten.

1) Arch. f. experim. Pathol. 1912. Bd. 70. S. 109.



Schon am Nachmittag nach der Operation sank die Temperatur der Versuchsthiere auf 36—37°; an den folgenden Tagen betrug sie 34 bis 36°, je nach der Höhe der Aussentemperatur. Die Thiere hatten jegliches Wärmeregulationsvermögen vollständig eingebüsst und verhielten sich wie Wechselblütler: bei Erhöhung der Aussentemperatur stieg auch ihre Körperwärme, während sie bei Erniedrigung der Aussentemperatur sank.

Die Lebensdauer der operirten Thiere betrug 4—6 Tage. Die Thiere lagen meist auf der Seite. Ein Thier jedoch, bei dem die Verletzung sehr geringfügig war, konnte auch umherlaufen und selbstständig schlucken. Die anderen Thiere konnten nur künstlich gefüttert werden.

Bei der Section der Thiere fand sich die Läsion an der Grenze zwischen Zwischen- und Mittelhirn. Die caudalen Theile der Thalami optici und namentlich der Regio hypothalamica waren dicht neben der Medianlinie in einer Ausdehnung von je 1—2 mm zerstört. Anderweitige Veränderungen wurden nicht gefunden[1]).

Wir können aus diesen Versuchen wohl in Uebereinstimmung mit den Versuchsergebnissen von Isenschmidt und Krehl den Schluss ziehen, dass durch den Zwischenhirnstich ein völliger Verlust der Wärmeregulation eintritt.

II. Der Einfluss der Ausschaltung des Zwischenhirns auf das Fieber bei der Infection.

Mit Hülfe des Zwischenhirnstiches versuchten wir nun die Frage zu entscheiden, wie sich Warmblütler nach dem Verluste ihres Wärmeregulationsvermögens einer Infection gegenüber verhalten, und namentlich, ob sie auch eine febrile Temperatursteigerung aufweisen.

Wir stellten zunächst eine Reihe von Versuchen mit Trypanosomeninfection an, die bei Kaninchen zu mehrtägigem Fieber führt. Zu dem Zwecke züchteten wir einen Stamm von Trypanosoma nagana, den wir der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Dr. Morgenroth verdanken, in Mäusen fort. Kurz vor dem zu erwartenden Tode (bei unserem Infectionsmodus am 3.—4. Tage nach der Infection) wurde die Maus entblutet, das von Trypanosomen wimmelnde Blut in 10 bis 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgefangen und verdünnt, um seine Gerinnung zu verhüten, und sogleich dem Kaninchen intravenös injicirt. Da jedesmal ein operirtes und ein normales Controlthier inficirt wurden, kam auf jedes Thier das Blut einer halben Maus.

Bei dieser enormen Infectionsmenge waren schon am Tage nach der Infection in jedem Gesichtsfelde des zur Untersuchung entnommenen Kaninchenblutes zahlreiche Trypanosomen nachzuweisen. Im Zusammen-

1) Ueber die genauere Localisation der wärmeregulirenden Centren finden sich nähere Angaben und Abbildungen in der Arbeit von E. Leschke über die Bedeutung des Zwischenhirns für die Wärmeregulation im vorigen Hefte dieser Zeitschrift.



hang damit stieg die Temperatur schon an diesem Tage in die Höhe, erreichte gewöhnlich am 2. Tag ca. 41,0—41,3° und hielt sich dann noch einige Tage zwischen 40 und 41°, um nach Verlauf von 5 bis 7 Tagen wieder zur Norm zurückzukehren. Bei manchen Thieren waren in der nun folgenden fieberfreien Zeit keine Trypanosomen im Blute mehr nachzuweisen, bei anderen fanden sich noch vereinzelte Trypanosomen.

Ganz anders als bei den Controlthieren verhielt sich die Temperatur der mit Trypanosomen inficirten operirten Thiere. Nach dem Zwischenhirnstich kam es niemals zu einer febrilen Temperatursteigerung, vielmehr sank die Temperatur der operirten Thiere ständig und war nur von der Temperatur der Umgebung abhängig.

Trotzdem wimmelte das Blut auch dieser Thiere bis zu ihrem Tode von Trypanosomen. Der Infect bestand bei ihnen also in unverminderter Stärke, jedoch liess er ihre Temperatur vollkommen unbeeinflusst.

Einige Beispiele aus unseren Versuchen mögen das veranschaulichen.

1. Versuch vom 15. 2. 1913. Kaninchen 20 und 22 inficirt mit Trypanosoma nagana (intravenös). Bei Kaninchen 20 wird der Zwischenhirnstich ausgeführt, Kaninchen 22 dient als Controle.

Trypanosomen im Blut bei beiden Thieren am 15. 2. Nachmittags ++, in den folgenden Tagen +++.

Den Verlauf des Fiebers beim Controlthier, des Temperaturabfalls beim operirten Thier ohne Wärmeregulation zeigen die reproducirten Curven. (Tafel XIX, Curve 1).

2. Versuch vom 16. 2. 1913. Kaninchen 18 und 21 inficirt mit Trypanosoma nagana (intravenös). Bei Kaninchen 21 ausserdem Zwischenhirnstich.

Die Temperaturcurve des Controlthiers steigt schon am gleichen Tage auf 40,0°, am folgenden Tage auf 41,3°. Die Curve des operirten Thieres dagegen sinkt, da es bei Zimmertemperatur gehalten wird, stetig ab.

Die täglich vorgenommenen Blutuntersuchungen ergaben bei beiden Thieren in gleicher Weise zahlreiche Trypanosomen in jedem Gesichtsfeld (Tafel XIX, Curve 2).

3. Versuch vom 16. 12. 1912. Kaninchen 12: Zwischenhirnstich. Temperatur vor der Operation (10 Uhr) 39,3°, am Nachmittag (5 Uhr) 36,4° bei Zimmertemperatur.

Am 17. 12. Mittags bei dem operirten Thier und dem Controlthier (Kaninchen 14) 0,6 ccm Anaphylatoxin intravenös. Bei dem Controlthier Fieberanstieg auf 41,2° (2 Uhr), 40,3° (5 Uhr). Bei dem operirten Thier keine Beeinflussung der Temperatur (36,5°). Dieser Versuch gehört in die zweite (zeitlich allerdings erste) Reihe unserer Versuche über das Verhalten des Anaphylatoxinfiebers nach dem Zwischenhirnstich. Aber da er an den gleichen Thieren ausgeführt wurde, die nachher mit Trypanosomen inficirt wurden, konnte er hier nicht übergangen werden.

Am 18. 12. Infection mit Trypanosoma nagana intraperitoneal. Die Protozoen waren in den folgenden Tagen im Blute beider Thiere in grosser Menge nachweisbar. Trotzdem fieberte nur das Controlthier, während das operirte Thier ein Sinken der Temperaturcurve zeigte (Tafel XIX, Curve 3).

Die beiden ersten Versuche hatten gezeigt, dass bei Thieren, denen man das Wärmeregulationscentrum durch den Zwischenhirnstich aus-

geschaltet hat, eine gleichzeitige Infection mit Trypanosomen nicht zu Fieber führt. Aus dem dritten Versuche geht hervor, dass auch eine spätere Trypanosomeninfection am 2. Tage nach dem Mittelhirnstich auch nicht die geringste Erhöhung der Temperaturcurve zur Folge hat.

Es blieb nun noch übrig, die Wirkung des Zwischenhirnstiches auf bereits bestehendes Infectionsfieber zu untersuchen. Zu dem Zwecke wurde der folgende Versuch angestellt:

4. Versuch vom 7. 2. 1913. Kaninchen 19 und 20 inficirt mit Trypanosoma nagana (intravenös). Bereits am Nachmittag ist ein geringer Temperaturanstieg auf 40,2° und 39,9° zu verzeichnen, am anderen Morgen ein solcher von 41,2° und 41,0°, wobei das Blut beider inficirten Thiere gleicherweise von Trypanosomen wimmelt.

Um 11 Uhr wird der Zwischenhirnstich bei Kaninchen 19 ausgeführt. Sofort sinkt die Temperatur; sie beträgt um 2 Uhr 39,5°, um 5 Uhr 39,3°, am anderen Morgen nur noch 36,4°, während das nicht operirte Thier weiter fiebert und erst am 12. 2. zugleich mit dem Verschwinden der Trypanosomen aus dem Blut wieder normale Temperaturen erreicht (39,2°). (Tafel XIX, Curve 4).

Dieser Versuch lehrt also, dass auch bei bestehendem Infectionsfieber die Wirkung des Zwischenhirnstiches die gleiche ist wie bei den normalen Thieren: nach Ausschalten der centralen Wärmeregulation reagiren die bereits fiebernden Thiere auf fieberanregende Reize nicht weiter mit Temperatursteigerung, sondern sind in ihrer Eigentemperatur lediglich von der Höhe der Aussentemperatur abhängig.

Schliesslich haben wir auch mit bakteriellen Infectionen Versuche in gleicher Richtung angestellt. Nach mehreren Versuchen mit verschiedenen Stämmen von Streptokokken, Staphylokokken und Colibacillen, die die Kaninchen zwar im Verlauf einiger Tage zu Grunde gehen liessen, ohne jedoch Fieber zu erzeugen, haben wir einen ziemlich virulenten Staphylokokkenstamm gefunden, den wir gleichfalls der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. Morgenroth verdanken, und der in der Dosis von 0,2 ccm einer 24 stündigen Bouilloncultur Kaninchen unter Fieber zwischen 40,5° und 41° in ca. 4 Tagen tödtete.

5. Versuch vom 7. 4. 1913. Kaninchen 31 und 32 inficirt mit Staphylokokken (0,2 ccm einer 24stündigen Bouilloncultur intravenös). Bei Kaninchen 31 wird der Zwischenhirnstich ausgeführt. Das Verhalten der Temperatur veranschaulicht die Tabelle. (Tafel XIX, Curve 5).

Es gelingt demnach weder mit Trypanosomen noch mit Bakterien (Staphylokokken) nach Ausschaltung des centralen Wärmeregulationsapparates durch den Zwischenhirnstich eine febrile Temperatursteigerung hervorzurufen. Auch bereits bestehendes Infectionsfieber wird durch den Zwischenhirnstich sofort unterbrochen. Trotz der bedeutenden Temperaturunterschiede ist der Verlauf der Infection bei den Thieren ohne Wärmeregulation der gleiche wie bei den in normaler Weise fiebernden Thieren. Durch den Zwischenhirnstich wird demnach nur die Temperatur beeinflusst, nicht aber der Verlauf der Infection als solcher.



III. Der Einfluss der Ausschaltung des Zwischenhirns auf das anaphylaktische Fieber.

Nachdem unsere Versuche bei dem Infectionsfieber das geschilderte Ergebnis gehabt hatten, gingen wir dazu über, auch andere Formen der pathologischen Temperatursteigerung zu studiren.

Unter den Methoden, bei Versuchsthieren experimentell fieberähnliche Temperatursteigerungen zu erzeugen, steht an Interesse gegenwärtig die durch Anaphylatoxin zu erregende Temperaturerhöhung im Vordergrund. Es ist bekannt, dass seitens mancher Autoren die durch das Anaphylatoxin erzeugte Temperatursteigerung direct mit dem Infectionsfieber identificirt wird, ja sogar gewissermaassen als Prototyp eines jeden Fiebers angesehen wird. Ohne zu diesen Fragen hier Stellung zu nehmen, sei zunächst über unsere Versuchsergebnisse berichtet.

Wir stellten unsere Versuche ganz analog denen beim echten Infectionsfieber an.

Die Herstellung des Anaphylatoxins geschah auf sterilem Wege, indem wir 0,1 ccm Menschenserum mit 0,1—0,2 ccm eines Antimenschenserums (in den ersten Versuchen vom Sächsischen Serumwerk bezogen, dann von uns selbst durch Präparirung von Kaninchen hergestellt) und 2 ccm physiologischer NaCl-Lösung versetzten und $^1/_2$ Stunde im Brutschrank stehen liessen. Das Präcipitat wurde centrifugirt, ausgewaschen und mit 4—6 ccm frischen Complementes versetzt und durchgeschüttelt. Nach einstündigem Verweilen im Brutschrank und 20stündigem Stehen bei kühler Temperatur wurde das Präcipitat auscentrifugirt und das Anaphylatoxin zum Versuche verwandt. Wegen seiner geringen Haltbarkeit haben wir für jeden Versuch frisches Anaphylatoxin hergestellt.

Die Fieberdosis beträgt für Kaninchen bei intravenöser Injection 0,3—3,5 ccm; wir verwandten meist 0,6—0,8 ccm. Daraufhin stieg bei normalen Controlthieren die Temperatur bis auf 41°, ja selbst 41,4° an.

Bei den operirten Kaninchen dagegen, bei denen das Wärmeregulationsvermögen durch den Zwischenhirnstich ausgeschaltet war, blieb die Temperatur durch die Anaphylatoxininjection vollkommen unbeeinflusst.

Wir geben zunächst einen Versuch in extenso wieder.

6. Versuch vom 26. 11. 1912. Kaninchen 1—5 mit Anaphylatoxin injicirt.

Kaninchen	Anaphylatoxin	Temperaturanstieg	
	ccm	von	auf
1	0,1	39,5	40,5
2	0,6	39,3	40,0
3	0,8	39,3	40,8
4	3,5	39,7	40,9
5	0,05	39,3	39,5

Am 27. 11. wurde bei Kaninchen 3 der Zwischenhirnstich ausgeführt. Darauf sank seine Temperatur am Nachmittag auf 38,5°, am anderen Morgen auf 35°. Hierauf wurde der Anaphylatoxinversuch am 28. und 29. 11. wiederholt. Während die Control-



thiere hoch fieberten (auf der Tabelle ist der Uebersichtlichkeit halber nur die Curve von Kaninchen 2 als Controle reproducirt), blieb die Temperatur des operirten Kaninchens 3 unbeeinflusst. Die reproducirte Temperaturcurve dieses Thieres zeigt den Fieberanstieg auf Anaphylatoxininjectionen am 26. 12., also vor dem Zwischenhirnstich, und das Ausbleiben des Anaphylatoxinfiebers am 25. und 29. 11. nach dem Zwischenhirnstich. Die Curve des Controlthieres 2 ist der Uebersicht halber nur von den beiden letzten Tagen reproducirt (Tafel XIX, Curve 6).

Noch ein zweiter Versuch sei hier vollständig wiedergegeben. Er zeigt zweierlei: einmal die Wirkungslosigkeit des Anaphylatoxins auf den Verlauf der Temperaturcurve nach dem Zwischenhirnstich, und zweitens das sofortige Coupirtwerden des anaphylaktischen Fiebers durch den Zwischenhirnstich, ebenso wie wir es für das Infectionsfieber bereits festgestellt hatten.

7. Versuch vom 11. 4. 1913. Kaninchen 33 und 34 erhalten je 0,7 ccm Anaphylatoxin intravenös. Temperaturanstieg auf 40,4° und 39,9°. Durch eine zweite Injection von je 1 ccm Anaphylatoxin steigt die Temperatur in der ersten Stunde auf 40,8° resp. 40,4°. Darauf wird bei Kaninchen 33 der Zwischenhirnstich ausgeführt: sofort sinkt die Temperatur von 40,8° in einer Stunde auf 38,8°, während sie bei dem normalen Controlthier 34 weiter steigt (auf 41°). Kaninchen 33 wird nun in den Wärmeschrank von 26—27° constanter Temperatur gebracht. Es behält in Folge dieser hohen Aussentemperatur eine Eigenwärme von etwa 38,0—38,5°. Eine erneute Injection von 0,7 ccm Anaphylatoxin beeinflusst seine Temperatur in keiner Weise (Tafel XIX, Curve 7).

Noch ein Drittes lehrt dieser Versuch, nämlich dass das Ausbleiben des Anaphylatoxinfiebers nach dem Zwischenhirnstich nicht auf die meist unter der Norm liegende Temperatur der operirten Thiere an sich zu beziehen ist. Denn in diesem Versuche wurde die Temperatur des operirten Thieres, das sein Wärmeregulationsvermögen verloren hatte, durch den Aufenthalt im Wärmeschrank innerhalb der Grenzen des Normalen, d. h. also über 38°, gehalten, und trotz dieser normalen Temperatur blieb die Fieberreaction auf die Anaphylatoxininjection aus. In den folgenden Versuchen werden wir noch Curven reproduciren, die gleichfalls bei Temperaturen, die innerhalb der Grenzen des Normalen liegen, nach dem Zwischenhirnstich das Ausbleiben des anaphylaktischen Fiebers zeigen.

Es würde zu weit führen, alle Versuche im Einzelnen so genau zu beschreiben wie diese beiden ersten, zumal sie nur eine Bestätigung und Wiederholung der bereits festgestellten Thatsachen bringen. Darum begnügen wir uns, im Folgenden vier Curven von Thieren ohne Wärmeregulationsvermögen auf einer Tabelle zusammenzustellen. Ueber ihnen befinden sich die Temperaturcurven der Controlthiere, die den Verlauf des Anaphylatoxinfiebers demonstriren. Bei allen operirten Thieren zeigt sich mit dem Verlust der Wärmeregulation auch das Unvermögen, auf eine Anaphylatoxininjection mit einer Temperatursteigerung zu reagiren (Tafel XIX, Curve 8).

In dem ersten hier wiedergegebenen Versuche vom 17. 12. 1912 waren zwei Thiere gleichzeitig operirt worden. Das eine (Kaninchen 12) wurde im Wärmeschrank, das andere (Kaninchen 13) bei Zimmertemperatur gehalten. Beide Thiere reagiren auf die Injection von 0,6 ccm Anaphylatoxin nicht mit Temperatursteigerung.

Wir sehen also, dass auch das anaphylaktische Fieber, das wir in der Form des Anaphylatoxinfiebers untersucht haben, ebenso wie das Infectionsfieber durchaus abhängig ist von dem Intactsein der wärmeregulirenden Centren im Zwischenhirn. Nach der Ausschaltung des Zwischenhirns durch den Zwischenhirnstich führt die Injection von fiebererregenden Mengen des Anaphylatoxins nicht mehr zu Temperatursteigerungen. Ebenso wird ein bestehendes Anaphylatoxinfieber durch den Zwischenhirnstich sofort coupirt.

IV. Der Einfluss der Ausschaltung des Zwischenhirns auf das Kochsalzfieber.

Schon Krehl und Isenschmidt berichten in ihrer Arbeit über einen Versuch (l. c. S. 130, Thier 56) in dem sie bei einem nicht mehr wärmeregulirenden Kaninchen nach Durchtrennung des Zwischenhirns caudal von den Sehhügeln kein Kochsalzfieber mehr auftreten sahen. Aber auch nach Ausschaltung des Vorderhirns mit Erhaltenbleiben des Wärmeregulationsvermögens trat das Kochsalzfieber nicht mehr constant auf.

Wir haben zur Erzeugung von Kochsalzfieber grössere Dosen verwandt als die früheren Untersucher und daher auch gleichmässigere Resultate erhalten. Man kann einem Kaninchen ohne Schaden bei vorsichtiger Injection 20 ccm einer 5 proc. Kochsalzlösung intravenös einverleiben. Innerhalb einer Stunde nach der Injection steigt dann die Temperatur um 1,0 bis 1,5° und kehrt in 2—2½ Stunden wieder zur Norm zurück.

Nach Ausschaltung der Wärmeregulation durch den Zwischenhirnstich bleibt das Kochsalzfieber aus. Beifolgende Tabelle zeigt drei Versuche, in denen das Controlthier einen Fieberanstieg auf 40,3—40,5° zeigt, während die Temperatur des operirten, nicht mehr wärmeregulirenden Thieres um etwa 0,5° sank (Tafel XIX, Curve 9).

Wir können aus diesen Versuchen den Schluss ziehen, dass auch das Kochsalzfieber durch eine Reizung des im Zwischenhirne gelegenen wärmeregulirenden Centrums entsteht. Nach Ausschaltung des Zwischenhirns zeigt die Temperaturcurve der so operirten Thiere nach der Injection fiebererregender Kochsalzmengen keinen Anstieg, sondern entweder einen geringen Abfall oder keine Beeinflussung.

V. Der Einfluss der Ausschaltung des Zwischenhirns auf das Paraffinfieber.

Albert und Stricker[1]) sowie Billroth[2]) haben als Erste gefunden, dass Injection fein vertheilter Partikelchen in die Blutbahn eines Thieres zu Temperatursteigerungen führt. Sie benutzten zu ihren Versuchen Stärkekörner und Thierkohle; jedoch waren die so erhaltenen

1) Med. Jahrb. 1870. Bd. 1.
2) Arch. f. Chir. Bd. 13. S. 621.

Temperaturveränderungen durch embolische Processe complicirt. B. Lehmann[1]) hat sodann vor einigen Jahren auf das Fieber der Messingarbeiter nach dem Guss aufmerksam gemacht, das durch das Einathmen von Zinkoxyddämpfen und Uebertreten von feinsten Zinkoxydtheilen in das Blut entsteht. Bock[2]) und Heubner[3]) haben schliesslich im vergangenen Jahre die Actiologie dieser Fieberarten dadurch aufgeklärt, dass sie verschiedene Suspensionen frischer, colloidal gelöster Partikelchen intravenös injicirten und danach regelmässig Temperatursteigerungen, wenn auch nicht sehr erheblicher Art, beobachteten. Und zwar bewährten sich namentlich wässerige Paraffinsuspensionen ebenso wie colloidale Silber-, Eisen- und Arsensuspensionen zur Erzeugung dieser Art von Fieber. W. Frey hat diese Versuche weitergeführt und Schittenhelm hat auf dem diesjährigen Congress für innere Medicin auf die Bedeutung dieser auf colloidalen Zustandsänderungen beruhenden Temperatursteigerung für die Theorie des Fiebers hingewiesen.

Die Herstellung der Paraffinemulsion geschah nach der brieflichen Angabe des Herrn Dr. W. Frey, dem wir für seine liebenswürdige Mittheilung zu Dank verpflichtet sind, in der Weise, dass wir ein kleines Stück Paraffin vom Schmelzpunkt 40—42° mit 100 ccm frisch destillirten Wassers bei 55° zum Schmelzen brachten und dann unter fortwährendem kräftigsten Schütteln mit der Hand abkühlen liessen, bis das nicht suspendirte Paraffin sich in kleinen Kugeln oder Klumpen abschied. Dann wurde durch ein gewöhnliches Filter filtrirt und die durchgehende weissliche Flüssigkeit bei 38° bis zur Injection aufgehoben. Die Theilchengrösse der Paraffinpartikel war stets geringer als die Grösse eines rothen Blutkörperchens, so dass Embolien sicher ausgeschlossen waren. Die Verwendung des Paraffins vom Schmelzpunkt 40—42° nach W. Frey hat gegenüber der Verwendung des Paraffins vom Schmelzpunkt 39°, wie Bock sie empfiehlt, den Vorzug, dass die suspendirten Theilchen sich bei der Körpertemperatur des Kaninchens nicht lösen und dadurch der fiebererregende Reiz ein stärkerer wird.

Kaninchen vertragen die intravenöse Injection von 20—25 ccm der Paraffininjection (bei körperwarmer Lösung) anstandslos. Wir injicirten meist 22 ccm in die Ohrvene und beobachteten danach regelmässig Temperaturschwankungen von 1,5—1,8°. Den Einfluss des Zwischenhirns auf die Form des Fiebers zeigen die folgenden Versuche:

8. Versuch vom 29. 5. 1913. Kaninchen 38. Quere Durchtrennung des Hirnstammes zwischen Streifenhügel und Sehhügel. Kein Verlust der Wärmeregulation. Geringer Abfall von 39,3° auf 38,8° als Folge des Aufspannens und der Operation. Injection von 22 ccm frisch bereiteter Paraffinsuspension intravenös gleichzeitig bei dem Controlthier 37. Bei beiden Thieren Fieberanstieg auf 40,8° resp. 40,4°.

Am 30. 5. wird bei Kaninchen 38 von derselben Trepanöffnung aus der Zwischenhirnstich ausgeführt. Darauf rasches Absinken der Temperatur (bei einer Aussentemperatur von 18°) bis auf 35,6°. Die Injection von 22 ccm Paraffinsuspension (wieder frisch bereitet) vermag diesen Temperaturabfall in keiner Weise zu beein-

1) Arch. f. Hyg. 1912. Bd. 72. S. 358.

2) Arch. f. experim. Pathol. 1912. Bd. 68. S. 1.

3) Münchener med. Wochenschr. 1911. No. 46. S. 2433.



flussen, obwohl bei dem Controlthier die gleiche Injection zu Fieber bis 41° führt, wie die reproducirten Curven zeigen. (Tafel XIX, Curve 10.)

Dieser Versuch ist darum von besonderer Wichtigkeit, weil er zeigt, dass die quere Durchtrennung des Hirnstammes vor dem frontalen Theile des Zwischenhirns nicht nur das Wärmeregulationsvermögen, sondern auch die Fähigkeit, fiebererregende Reize mit Temperatursteigerung zu beantworten, intact lässt. Sobald jedoch die Durchtrennung hinter dem caudalen Theil des Zwischenhirns ausgeführt wird, hören Wärmeregulation und Fieber auf.

9. Versuch vom 28. 5. Bei Kaninchen 36 wird der Zwischenhirnstich ausgeführt. Das Thier wird in die Sonne gelegt, damit die Temperatur ungefähr auf normaler Höhe bleibt. Trotzdem reagirt es auf die Injection von 22 ccm Paraffinsuspension intravenös, auf die das Controlthier 39 bis 40,9° fiebert, in keiner Weise (Tafel XIX, Curve 11).

Demnach ist auch das Paraffinfieber, das wir als Repräsentanten des durch das Kreisen colloidaler Suspensionen im Blute hervorgerufenen Fiebers untersucht haben, abhängig von dem Intactsein des wärmeregulirenden Centrums im Zwischenhirn.

VI. Der Einfluss des Zwischenhirns auf das Tetrahydronaphthylaminfieber.

Schliesslich haben wir auch das stärkste bisher bekannte Fieber, das von Rich. Stern[1]) entdeckte Tetrahydronaphthylaminfieber in den Bereich unserer Untersuchungen gezogen.

Das Tetrahydro-β-naphthylamin ist 1889 von E. Bamberger und R. Müller[2]) durch Reduction von β-Naphthylamin mit Natrium und Alkohol hergestellt worden. Es ist eine Base von der Constitution

```
              H2
       H      |
       C      C
     //  \  /   \
   HC     C      C = H2
   |      ||     |        H
   HC     C      C <            = alicyclisches Tetrahydro-β-naphthylamin.
     \\  /  \   /         NH2
       C      C
       H      |
              H2
```

Die Base, die wir von Kahlbaum bezogen, ist eine ölige, in Wasser unlösliche Flüssigkeit, die sich durch Zufügen von Salzsäure in ein crystallinisches, gelblichweisses Pulver überführen lässt, das in Wasser löslich ist. Wir benutzten zu unseren Versuchen das Tetrahydro-β-naphthylaminhydrochlorid in 5 proc. Lösung.

R. Stern hat im Laboratorium von Filehne zuerst die pharmakologische Wirkung dieser Substanz untersucht und gefunden, dass Dosen von 0,075 g, subcutan verabreicht, bei Kaninchen und Hunden Fieber bis 44°, Contraction der peripheren Gefässe, Blutdrucksteigerung und

1) Virchow's Archiv. 1889. Bd. 115. S. 14.

2) Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. Bd. 20. S. 2915; Bd. 21. S. 847 u. 1112; Bd. 22. S. 625 u. 767; Bd. 23. S. 876 u. 1124.



starke Pupillenerweiterung bewirken. Bei Kaninchen trat der Tod meist in $1^1/_2$—2 Stunden ein, manchmal erst nach 1—2 Tagen, und manche Thiere erholten sich völlig. Bei Hunden genügen auch geringere Dosen (0,025—0,04 g) zur Fiebererzeugung.

Diese Angaben Richard Stern's können wir vollkommen bestätigen. Um nicht unnöthig Versuchsthiere zu verlieren, benutzten wir geringere Dosen (0,05 g auf die Base bezogen = 1 ccm einer 5 proc. Lösung subcutan), die Fieber bis 44° erzeugten und doch von den Kaninchen gut vertragen wurden. Auch die Erweiterung der Pupillen und die starke periphere Gefässcontraction waren ausserordentlich deutlich ausgeprägt. Wenn die Temperatur über 43° erreicht hatte, wurden die Thiere für einige Minuten in kaltes Wasser gesetzt, um sie nicht unnöthig lange unter dieser enormen Fiebersteigerung leiden zu lassen.

Die Rolle des Zwischenhirns für das Zustandekommen der febrilen Temperatursteigerung musste sich durch diese Versuche am deutlichsten zeigen lassen, da wir ja hier mit einer Substanz arbeiteten, die die Temperatur auf die höchsten mit dem Leben verträglichen Grade emporschnellen lässt.

10. Versuch vom 27. 5. 1913. Bei Kaninchen 39 wird der Zwischenhirnstich ausgeführt. Um Abkühlung zu vermeiden, wird das Thier warm eingepackt an einen warmen Ort gelegt. Ebenso wie das Controlthier 37 erhält es 1 ccm einer 5proc. Lösung von Tetrahydronaphthylamin subcutan. Das Controlthier erreicht innerhalb von 2 Stunden 42,6° und kehrt innerhalb von 2 weiteren Stunden ohne jede künstliche Abkühlung wieder zur Normaltemperatur zurück. Die Temperaturcurve des nicht mehr wärmeregulirenden, operirten Thieres dagegen verläuft unbeeinflusst von der Injection und zeigt vielmehr das bereits aus den früheren Versuchen her bekannte Absinken (Tafel XIX, Curve 12).

11. Versuch vom 30. 5. 1913. Auch dieser Versuch zeigt die gleichen Verhältnisse wie der vorhergehende. Nur wurde hier das Controlthier, nachdem seine Temperatur auf 43,7° gestiegen war, einige Minuten in kaltes Wasser gesetzt, worauf die Temperatur sehr schnell wieder abfiel und sogar etwas unter die Norm gelangte. Am Abend war die Temperatur wieder die gleiche wie am Vormittag (Tafel XIX, Curve 13).

Diese Versuche sind namentlich darum so wichtig, weil sie uns zeigen, dass auch das stärkste fiebererregende Mittel, das wir kennen, das Tetrahydro-β-naphthylaminchlorhydrat, welches bei normalen Thieren Temperatursteigerungen bis 44° erzeugt, nach der Ausschaltung der Wärmeregulation durch den Zwischenhirnstich keinerlei Einwirkung mehr auf die Temperatur besitzt.

Wir haben also bei allen von uns untersuchten Arten des Fiebers feststellen können, dass der Angriffspunkt des fiebererregenden Agens im Zwischenhirn liegt. Ebenso wie das Zwischenhirn den Wärmehaushalt der Warmblütler unter normalen Bedingungen leitet, bewirkt es auch die Temperatursteigerung im Fieber, gleichgiltig ob das fiebererregende Agens in Bakterien oder Protozoen, anaphylaktischem Gift, Salz, colloidalen Suspensionen oder Tetrahydro-β-naphthylamin besteht.



Zusammenfassung.

1. Nach Ausschaltung der medianen Abschnitte des caudalen Zwischenhirntheiles durch eine Operation (Zwischenhirnstich) verlieren Kaninchen das Vermögen der Wärmeregulation und sind in ihrer Temperatur von der Temperatur ihrer Umgebung abhängig.

2. Ebenso verlieren sie die Fähigkeit, auf fiebererregende Reize mit Temperatursteigerung zu antworten. Weder durch eine Infection mit Protozoen oder Bakterien, noch durch aseptische temperatursteigernde Agentien, wie Anaphylatoxin, Kochsalz, colloidale Paraffinsuspension noch selbst durch das stärkste temperatursteigernde Mittel, das Tetrahydro-β-naphthylamin, gelingt es, bei diesen Thieren nach der Ausschaltung der Wärmeregulation eine Steigerung der Körpertemperatur hervorzurufen.



XXII.

Aus der II. medicinischen Klinik der Königl. Charité in Berlin
(Director: Geh.-Rath Prof. Dr. Fr. Kraus).

Der Einfluss des Sauerstoffs auf die Blutcirculation in der Lunge.

Von

Karl Retzlaff,
klinischem Assistenten.

(Hierzu Tafeln XX—XXIII.)

Die unmittelbar nach der Entdeckung des Sauerstoffs durch Scheele, Priestley und Lavoisier 1777 einsetzenden therapeutischen Anwendungsbestrebungen des Sauerstoffs ergaben je nach der kritischen Veranlagung der einzelnen Untersucher eine sehr verschiedene Beurtheilung. Theils wurde der Sauerstoff als wahre Panacee dargestellt mit ausserordentlich gutem Effect bei den differentesten Krankheiten, theils erfuhr er eine sehr ablehnende Beurtheilung, die allerdings wohl meist als Reaction durch die übertriebenen Anpreisungen der Sauerstofferfolge anderer Autoren bedingt waren. Bezüglich der Geschichte der Sauerstofftherapie, deren schwankende Werthschätzung daselbst ausführlich geschildert ist, verweise ich auf die Behandlung des Stoffes durch Pagel in dem Handbuch der Sauerstofftherapie von Max Michaelis (Berlin 1906, Hirschwald). Der Umstand, dass die Sauerstofftherapie sich solange erhalten hat, zeigt schon an sich an, dass thatsächlich ein wirklicher Nutzeffect bei einzelnen Körper- bezw. Krankheitszuständen durch Verwendung des Sauerstoffs zu erzielen ist. Kritische Sichtung und besondere, neue Würdigung hat die vorliegende Frage vornehmlich durch die Arbeiten der Leyden'sche Schule bekommen, unter der besonders Michaelis den verdienstvollen Versuch unternommen hat, die Sauerstofftherapie auf realen Boden zu stellen.

Der günstige Einfluss der Sauerstoffathmung bei Decompensationszuständen Herzkranker ist wohl heute allgemein anerkannt. Jedoch besteht über die Erklärung dieser Sauerstoffwirkung keine Uebereinstimmung. Während die Mehrzahl der Autoren von einem subjectiv angenehmen bezw. wohlthätig erleichternden Einfluss der Sauerstoffinhalation auf den Kranken sprechen, glauben andere an eine auch objectiv nachzuweisende Einwirkung auf die Respiration im Sinne einer Verbesserung des Gasaustausches oder besseren O_2-Versorgung des Blutes, andere nehmen zur Erklärung physikalische Zustandsänderungen des Blutes durch den Sauerstoff an.

Allein die Beobachtung der überaus raschen Sauerstoffwirkung auf Cyanose und Dyspnoe des Herzkranken am Krankenbett nöthigt in vielen



Fällen zu der Annahme, dass da noch andere Momente mitspielen mögen als subjective Beeinflussung, sowie chemische oder physikalische Bindungsverhältnisse oder Aenderung der Viscosität des Blutes. Sie legt die Auffassung nahe, dass der Sauerstoff einen Einfluss auf die Blutvertheilung bezw. in den Lungen selbst einen entlastenden Einfluss auf die Füllung des kleinen Kreislaufes ausübe. Ich habe nun versucht, diesem Gedanken nachzugehen. Liess es sich nämlich direct zeigen, dass unter der Sauerstoffathmung die Blutfülle der Lunge wirklich abnahm, so war damit eine bessere Grundlage für die Wirkung des Sauerstoffs geschaffen; es war dann auch erklärlich, dass der Sauerstoff durch Entleerung des kleinen Kreislaufes das rechte Herz entlastete und damit eine bessere Entleerung der Körpervenen und Abnahme der Cyanose verursachte. Es kam nun also darauf an, in Thierversuchen den Einfluss des Sauerstoffs auf die Blutfülle des Lungenkreislaufes experimentell zu untersuchen.

Zur Klärung dieser Frage schien mir die plethysmographische Messung des Lungenvolumens geeignet. Ich bediente mich derselben in der Weise, wie sie von E. Weber angewendet wird[1]).

Meine Versuchsanordnung war dann folgende: An mit Urethan narkotisirten Katzen, die sich für derartige Versuche besonders eignen, wurde der Unterlappen der linken Lunge, nachdem der Bronchus dieses Lappens unterbunden und so die Luftcirculation darin aufgehoben war, in das Weber'sche Oncometer gelegt und mittelst einer Marey'schen Kapsel das Volumen dieses Lappens auf einer berussten Trommel geschrieben. Das Thier musste natürlich mittelst künstlicher Athmung am Leben erhalten werden. Gleichzeitig wurde der Blutdruck (A. carotis) mit einem Gad'schen Schreiber an derselben Trommel geschrieben. In den Fällen, in denen ich auch den Druck der Pulmonalarterie registrirte, führte ich eine Canüle in den oberen Ast derselben, der zum linken Oberlappen führt, ein. Da dies aber immerhin recht schwierig ist, namentlich, wenn man den linken Mittellappen bezw. die zu diesem führenden Gefässe schonen will, so benutzte ich auch in einigen Fällen den zum unteren Lappen führenden Pulmonalarterienast und registrirte das Plethysmogramm des linken Oberlappens. Den Venendruck bestimmte ich in einer Anzahl von Versuchen in der freigelegten Jugularvene mittelst des Phlebotonometers von Moritz und Tabora in der üblichen, für den vorliegenden Zweck angepassten Weise. Die nachher erwähnten intravenösen Injectionen von Kochsalzlösung wurden in die zur Urethaninfusion schon freigelegte Vena jugularis mittelst einer grossen 150 ccm fassenden Spritze gemacht.

Besondere Vorsicht erforderte die Zuleitung des Sauerstoffs. Derselbe durfte nämlich gegenüber der gewöhnlichen Athmung durch den Respirationsapparat keinen Ueberdruck hervorrufen. Durch die Untersuchungen über die Blutfülle der Lunge bei verschiedenem Luftgehalt der Lunge — Untersuchungen, die besonders in der letzten Zeit mit Rücksicht

1) Herr Prof. Weber hatte die Güte, mich in seine Methodik einzuführen, wofür ihm auch an dieser Stelle bestens gedankt sei.



auf die Beeinflussung des Blutgehaltes der Lunge beim Pneumothorax von Cloetta, Bruns u. A. (nicht mit plethysmographischer Methode) angestellt worden sind — ist erwiesen, dass eine verschiedengradige respiratorische Blähung der Lungenalveolen einen entsprechend verschiedenen Blutgehalt der Lunge bedingt. Durch die Untersuchungen von Bruns hat sich wiederum gezeigt, dass eine stärkere inspiratorische Dehnung der Lunge auch einen höheren Blutgehalt derselben hervorruft und umgekehrt. Um eine Aenderung des Athemdrucks zu verhindern und um den Einfluss des Sauerstoffs einwandfrei zur Beobachtung zu bringen, musste eine Veränderung des Druckes der zugeführten Athemluft bei Einschaltung der Sauerstoffathmung vermieden werden. In Folge dessen war es unmöglich, den Sauerstoff aus der Bombe direct in den Respirationsapparat einströmen zu lassen. Ich ging daher in folgender Weise vor: Die durch einen elektrischen Motor betriebene Luftpumpe, deren auszutreibendes Luftquantum nach der Grösse des Versuchsthieres eingestellt wurde, schöpfte ihre Luft aus einer Flasche mit doppelt durchbohrtem Korken. Diese Flasche hatte am Boden ein Auslassrohr, an das der Schlauch der Sauerstoffbombe angeschlossen war. Um über die Ausströmungsgeschwindigkeit des Sauerstoffs einigermaassen unterrichtet zu sein, füllte ich die Flasche zum Theil mit Wasser an, so dass ich an dem durch das Wasser strömenden Sauerstoff ungefähr die Ausströmungsgrösse und -geschwindigkeit des Sauerstoffs übersehen konnte. Durch die Communication des Flascheninnern mit der Aussenluft war ein Ueberdruck innerhalb der Flasche vermieden, da ein beim Einleiten von Sauerstoff entstehender Ueberdruck sich durch die freie Korkenöffnung sofort ausgleichen konnte. Um aber ganz sicher zu gehen, schaltete ich zwischen Luftpumpe und Lunge des Versuchsthieres in den Ueberleitungsschlauch mittelst T-Rohres ein Manometer ein, an dem ich feststellen konnte, dass die bei der Athmung erzielten Druckschwankungen bei Zuführung von Luft und dem zum Versuch benutzten Gase in derselben Höhe und derselben Amplitude blieben.

Bei meiner Versuchsanordnung war das Entstehen einer Athmung bei niedrigerem Druck bei der O_2-Zuleitung unmöglich. Bei geschlossenem Thorax ist bei Athmung unter geringerem Druck eine stärkere Anfüllung der Lunge mit Blut zu erwarten. In meinen Versuchen, in denen eine Mitwirkung des intrathorakalen Druckes durch Entfernung der Brustwand ausgeschlossen war, bewirkte eine Herabsetzung des Druckes der zugeleiteten Athmungsluft naturgemäss in Folge der Lungenelasticität eine Verkleinerung der Lunge und damit eine geringe Capacität der Capillaren, also ein Sinken des Lungenplethysmogramms. Andererseits überzeugte ich mich ebenfalls in Vorversuchen, dass eine Steigerung des Druckes der Athmungsluft, wie ich sie durch starkes Einströmen von O_2 in die oben geschilderte O_2-Flasche hervorrufen konnte, nicht eine Senkung der Volumcurve des im Oncometer liegenden Lappens hervorrief, sondern im Gegentheil eine Steigerung derselben mit Vergrösserung der pulsatorischen Einzelschläge. Einen solchen Vorversuch zeigt die Curve A; hier wurde in der Zeit zwischen den beiden Kreuzen O_2 unter erhöhtem Druck zugeleitet. Der Einfluss dieses erhöhten Druckes zeigt sich in einer



Steigung der Lungenvolumcurve, deren Einzelpulse eine grössere Amplitude bekommen, in einem Ansteigen des Druckes der Pulmonalarterie und in einem Sinken des Druckes in der A. carotis. Selbstverständlich können diese Verhältnisse nur auf die freiliegende Lunge Anwendung finden, und es sollen diese Vorversuche nur illustriren, dass bei meinen nachher geschilderten Versuchsresultaten ein erhöhter Druck bei O_2-Zuleitung als Ursache der Veränderung der Volumcurve nicht in Frage kommt.

Einen anderen Vorversuch demonstrirt die Curve B. In demselben ist gleichzeitig der Druck in der A. carotis geschrieben, die Zahlen des Venendruckes in Millimeter Wasser, die Volumcurve eines Lungenlappens und der Druck in der Pulmonalarterie. Bei + ist durch eine 1 ccm betragende Injection von Adrenalin in die Femoralvene eine Blutdruckerhöhung gesetzt. Sämmtliche Curven steigen fast gleichzeitig und gleichsinnig mit dem Carotisdruck an und senken sich dann allmählich. Insbesondere sieht man, dass der Venendruck ebenfalls dem Carotisdruck sich annähernd parallel verhält.

Ich gehe nunmehr zur Schilderung meiner Versuchsresultate über. In Curve 1 ist ein Versuch dargestellt, in dem in der beschriebenen Art der (normalen) Katze Sauerstoff zugeleitet wurde. Die Volumcurve des Lungenlappens sinkt nach vorübergehender kurzer Steigerung, die wohl vielleicht doch mit der Einschaltung der O_2-Athmung durch geringe Druckdifferenz in Beziehung zu setzen ist, allmählich abwärts. Gleichzeitig senkt sich auch mit der O_2-Athmung die Carotisdruckcurve, zeigt aber nach etwa 7—8 Minuten dauernder O_2-Zuführung wieder Tendenz zum Steigen, während die Lungenvolumcurve dieselbe nicht aufweist.

In Curve 2 ist der Verlauf eines gleichen Versuches abgebildet. Mit der von + an beginnenden O_2-Zuleitung senkt sich nach vorübergehender kurzer und geringer Steigerung die Lungenvolumcurve allmählich aber beständig. Der Carotisdruck zeigt in diesem Versuch keine bemerkenswerthe Aenderung, wenn gleich auch hier vielleicht eine geringgradige Senkung vorhanden ist.

Denselben Verlauf weist Curve 3 auf. Bald nach Beginn der O_2-Athmung beginnende Senkung der Volumcurve der Lunge. Der Carotisdruck senkt sich während des etwa 15 Minuten dauernden Curvenablaufes um ein Geringes.

In Curve 4 zeige ich einen Versuch, bei dem von + bis — Sauerstoff geathmet ist. Auch hier tritt kurze Zeit (1—2 Minuten) nach Beginn der O_2-Athmung die Senkung der Lungenvolumcurve ein. Auch der Druck der A. carotis senkt sich etwas, um ebenso, wie die Lungenvolumcurve, nach Absetzen der O_2-Athmung wieder anzusteigen. Indessen ist der Verlauf der beiden Curven in diesem Versuch nicht ein paralleler. Die Lungenvolumcurve erreicht erst etwa 3 Minuten später ihren tiefsten Punkt als der Carotisdruck am meisten gesunken ist, und die Volumcurve senkt sich noch dauernd, während die Carotiscurve schon wieder im Ansteigen ist.

In Curve 5 ist ebenfalls von + bis — O_2 geathmet worden. Die Volumcurve verhält sich wie eben beschrieben. Die Druckcurve in der Halsschlagader senkt sich allmählich, allerdings nicht wesentlich. Nach

Absetzen des Sauerstoffs steigt das Lungenvolum auf die vorherige Höhe an, der Carotisdruck senkt sich nach vorübergehender kurzer Steigerung nur ein wenig weiter.

Auch in dem folgenden Versuch, Curve 6, beginnt bei + mit der O_2-Athmung die Senkung der Lungenvolumcurve. Ungefähr gleichzeitig damit ist auch ein geringes Niedrigerwerden des Carotisdruckes zu bemerken. Nach Ausschaltung des O_2 (bei —) steigt der Carotisdruck allmählich an; die Lungencurve setzt die Senkung noch eine kurze Strecke fort, während dessen der arterielle Druck schon im Steigen begriffen ist, und beginnt danach ebenfalls zu steigen. Bei dem Stern * sehen wir ein gegensätzliches Verhalten der beiden Curven: die Lungenvolumcurve steigt, die Druckcurve der A. carotis hat sich etwas gesenkt.

In den hier gezeigten Beispielen ist wie in allen meinen derartigen Versuchen auf die Einschaltung der O_2-Athmung eine Senkung der Lungenvolumcurve erfolgt, die nach Aussetzen der Sauerstoffzuführung wieder einer Steigerung gewichen ist. Die Höhenunterschiede in der Volumcurve der Lunge können in meinen Versuchen nur durch einen grösseren bezw. geringeren Blutgehalt der Lunge bedingt sein. Eine Veränderung der luftführenden Wege, z. B. eine vielleicht durch O_2 denkbare Contraction der Bronchialmusculatur, ist deshalb als Ursache einer Senkung der Volumcurve auszuschliessen, weil der im Oncometer befindliche Lungenlappen, dessen Volum geschrieben wird, durch die Unterbindung des Bronchus ein geschlossenes System darstellt, aus dem keine Luft entweichen kann. Aus den Versuchen geht also hervor, dass O_2-Athmung den Blutgehalt der Lunge herabsetzt. Es entsteht nun die Frage, wie diese Abnahme der Lungenfülle zu denken ist. Die Füllungsverhältnisse der Lungen werden in der Hauptsache durch den Druck im grossen Körperkreislauf, d. h. im Wesentlichen durch den arteriellen Druck beeinflusst. Dass die Lunge überhaupt im Stande ist, selbstständig, wenn auch nur in geringem Maasse ihre Blutfüllung zu reguliren, wurde bis vor Kurzem lebhaft bestritten und ist auch heute noch nicht allgemein anerkannt.

Anhaltspunkte zur Beurtheilung dieser Frage giebt uns die vergleichende Betrachtung der Blutfülle der Lungen einerseits, der Höhe des Carotisdruckes andererseits. Zeigen nämlich diese beiden Curven ein gegensätzliches Verhalten, d. h. steigt z. B. die Lungenvolumcurve, während die Carotis-Druckcurve sinkt, so kann man, wenn eine Rückstauung über den linken Vorhof zur Lunge auszuschliessen ist, mit grösster Wahrscheinlichkeit eine selbstständige Regulation der Lungenblutfülle annehmen, die auf Vasomotorenwirkung an den Lungengefässen zurückzuführen wäre. Andererseits wenn die Curve des Lungenvolums und des Carotisdruckes gleichsinnig verlaufen, so kann die Blutfülle der Lungen immerhin eine Function des im grossen Kreislaufe herrschenden Druckes sein, wenngleich natürlich auch eine in derselben Richtung wirkende Vasomotorenwirkung der Lungencapillaren denkbar ist, wie die Druckveränderung im grossen Kreislauf. Auf jeden Fall wird aber unter diesen Umständen eine sichere Entscheidung, ob Vasomotorenwirkung oder Beeinflussung durch den arteriellen Druck, nicht möglich sein, sondern



im Gegenteil spricht gleichsinniges Verlaufen der Curven eher für eine Beeinflussung der Lungenfülle vom grossen Kreislauf aus. In meinen bisher gezeigten Versuchen geht meist mit der Senkung des Lungenvolums eine Senkung des Carotisdruckes einher, wenn auch in einzelnen Fällen davon geringe Abweichungen sich zeigen. So ist z. B. in Curve 4 und 6 das Lungenplethysmogramm noch im Sinken, wohingegen der Blutdruck schon steigt, ferner zeigen auf Curve 6 am Schluss des Versuches (siehe *) die beiden Curven gegensätzliches Verhalten. Trotzdem glaube ich nicht, aus diesen Versuchen bisher Schlüsse ziehen zu dürfen, die eine lungenvasomotorische Einwirkung der O_2-Athmung sicherstellen. Nach Besprechung der folgenden Versuche werde ich auf diese Frage noch zurückkommen.

Um im Lungenkreislauf Zustände zu schaffen, die denen bei Decompensationszuständen kranker Herzen mit Ueberfüllung des kleinen Kreislaufes ähneln, injicirte ich in die Vena jugularis mittels grosser Spritze physiologische körperwarme Kochsalzlösung in Menge von 100 bis 150 ccm. Bei dieser Injection kommt es sofort zu einem Anstieg der Lungenvolumcurve, der desto steiler ist, je schneller die Injection erfolgt. In einem Teil der Versuche hören auf einer gewissen Höhe der Volumcurve die Pulsationsausschläge derselben auf. Dies ist rein technisch bedingt durch die starke, nicht mehr zu steigernde Hebung des Schreibhebels der Marey'schen Kapsel. Die Curve 7a stellt einen solchen Versuch dar. Die Injection von 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung dauert von dem ersten bis zum zweiten Pfeil. Nach Beendigung der Injektion sinkt die Volumcurve allmählich ab, in dem Masse, wie sich die erhöhte Füllung in das linke Herz und darüber hinaus entleert. Der arterielle Druck in der A. carotis zeigt natürlich auch gewisse Veränderungen. Bei Beginn der Injection macht sich ein Ansteigen bemerkbar, hierauf wird unter Sinken des mittleren Druckes die Amplitude der Ausschläge grösser und nach Beendigung der Injection tritt vorübergehend eine Senkung auf. Im weiteren Verlauf des Sinkens der Lungenvolumcurve steigt allmählich die Blutdruckcurve an. In Curve 7b ist nun demselben Thier eine gleiche Injection applicirt. Die Volumcurve während der Injection zeigt in Folge etwas anderen Druckes beim Einspritzen eine von der ersten etwas verschiedene Form. Nach Beendigung der Injection ist jetzt sofort Sauerstoffathmung eingeschaltet und nun sinkt die Volumcurve der Lunge schneller und innerhalb gleicher Zeit auf ein beträchtlich tieferes Niveau. Die Druckcurve der A. carotis zeigt annähernd dasselbe Verhalten wie bei der Injection ohne O_2-Athmung.

Curve 8 und 9 zeigen Versuche der gleichen Art. In Curve 8a und 9a ist nur die einfache intravenöse Injection von 100 bezw. 150 ccm Kochsalzlösung gemacht. Der Abfall der Lungenvolumcurven ist in beiden Fällen nach der Injection ein allmählicher. Der Carotisdruck hat das bei 7 schon beschriebene Verhalten. Ungleich schneller erfolgt der Abfall der Volumcurve, sobald nach Beendigung der Injection O_2 geathmet wird (Curve 8b und 9b). Dass auch bei dieser Versuchsanordnung die beschleunigte Senkung der Lungenvolumcurve nur an die Dauer der



O_2-Athmung geknüpft ist, zeigt der folgende Versuch (Curve 10a und b). In dem Versuch Curve 10b hat das Thier nach der Kochsalzinjection von + bis — O_2 geathmet, darnach wieder atmosphärische Luft. Der Erfolg ist der, dass kurze Zeit nach Absetzen der Sauerstoffathmung die Volumcurve der Lunge wieder ansteigt.

Welche Folgerungen lassen sich nun aus diesen Versuchsresultaten ziehen? Meines Ermessens lassen diese Versuche keine andere Deutung zu, als die, dass es unter der Einathmung von Sauerstoff zu einer schnelleren Entleerung der Lunge kommt. Dabei spielt die Frage, durch welche Wirkung des Sauerstoffs dieser Effekt erzielt wird, vorläufig noch keine Rolle. Thatsache ist jedenfalls, dass O_2-Athmung die künstlich gesetzte Fülle des kleinen Kreislaufes schneller beseitigt. Ueberträgt man diese Versuchsresultate auf die menschliche Pathologie, und ich glaube, dass dies bei gewissen Einschränkungen wohl erlaubt ist, so wäre die Wirkung der O_2-Athmung bei Stauung im kleinen Kreislauf bei Herzkranken in der Hauptsache in einer Entleerung der Ueberfüllung des kleinen Kreislaufes zu sehen.

Durch eine derartige Füllungsabnahme des Lungenkreislaufes kommt es dann auch zu einer Entlastung des rechten Herzens, das sich leichter gegen den geringeren Widerstand entleeren kann, und damit zu einer Besserung der Körpercirculation überhaupt. Dabei wäre es vorerst von geringerer Bedeutung, wodurch und wohin diese Entleerung des Lungenblutes zu Stande kommt, während es für Athmung und Herz von grosser Wichtigkeit ist, dass sie überhaupt, und wenn auch nur vorübergehend, eintritt.

Wenn nun aber auch das Factum der beschleunigten Entleerung des Lungenkreislaufes schon an sich hinreichend wichtig erscheint, so liegt es doch nahe, zu fragen, wodurch der Sauerstoff eine derartige Wirkung entfalten kann. Bei den zuerst geschilderten Versuchen über die Einwirkung der O_2-Athmung auf die Volumcurve der Lunge war es nicht möglich, mit Sicherheit zu entscheiden, durch welche der Möglichkeiten die Abnahme der Blutfülle der Lunge hervorgerufen wurde. Einerseits konnte die O_2-Athmung zu einer Blutdrucksenkung im arteriellen Gebiet führen. Es würde sich unter diesen Umständen mehr Blut in den erweiterten Gefässen ansammeln, weniger durch das Capillargebiet in die Venen gelangen und so in Folge geringerer Blutzufuhr durchs rechte Herz zu den Lungen das Plethysmogramm derselben sich senken können. Ferner ist auch daran zu denken, dass durch die Herabsetzung des arteriellen Druckes das linke Herz sich besser und leichter entleeren und so aus der Lunge mehr Blut aufnehmen kann. Auch hierdurch käme eine Abnahme des Lungenvolums zu Stande. Andererseits ist natürlich bei dem beschriebenen Verhalten der Volumcurve eine selbstständige Blutregulirung der Lunge in das Bereich der Erwägungen zu ziehen. Durch Vasoconstriction der Lungengefässe könnte ausser einer geringeren Blutfülle der Lunge selbst auch ein geringerer Zufluss zum linken Herzen erzielt werden und so der herabgesetzte Carotisdruck die Folge einer geringeren Blutzufuhr zum linken Herzen sein. Schliesslich könnten ja auch die genannten Möglichkeiten nebeneinander und unabhängig von



einander bestehen. Für eine selbstständige Fähigkeit der Lunge ihre Blutfülle zu reguliren, spricht in den ersten Versuchen, wie schon hervorgehoben, das an einzelnen Stellen deutliche gleichzeitig entgegengesetzte Verhalten der Volumcurve und des Carotisdruckes: während der Carotisdruck schon steigt, ist das Plethysmogramm noch im Sinken begriffen (Curve 4 und 6) und umgekehrt.

In der zweiten Versuchsreihe habe ich durch die Kochsalzinjection eine erhöhte Flüssigkeitsansammlung in der oberen Hohlvene, dem rechten Herzen und der Arteria pulmonalis und der Lunge gesetzt. Diese in der ersten Zeit nach der Einspritzung noch an den genannten Stellen erhaltene Erhöhung der Blutmenge sucht sich durch allmählichen Uebertritt der Flüssigkeit in das linke Herz und den grossen Kreislauf auszugleichen. Dabei kommt es zu einer allmählichen Füllungsabnahme des rechten Herzens, der Pulmonalarterien und der Lunge, bis sich der Flüssigkeitszuwachs im Circulationssystem ausgeglichen hat. Lasse ich jetzt unter denselben Bedingungen gleich nach der Injection O_2 athmen, so tritt eine schnellere Entleerung der Lunge auf. Dass der Sauerstoff in diesen Versuchen zu einer verminderten Blutzufuhr zur Lunge in Folge Sinkens des arteriellen Druckes führt, ist von vornherein auszuschliessen, da in der Lunge und davor in der Pulmonalarterie und dem rechten Herzen zu der Zeit, in der durch den O_2 die Volumcurve der Lunge steiler sinkt, noch eine erhöhte Fülle herrscht. Aber es ist in diesen Versuchen auch garnicht eine mit der Senkung der Lungenvolumcurve parallel gehende Erniedrigung des Carotisdruckes zu constatiren; vielmehr zeigt derselbe nur vorübergehend nach der Injection eine geringe und kurzdauernde Senkung, um dann allmählich, aber stetig anzusteigen.

Bei der Rückkehr der durch die Kochsalzinjection sehr gedehnten Lunge zum normalen Volum kommt als wichtiger Factor sicherlich die Elasticität der Lunge mit in Frage. Andererseits ist es aber nicht anzunehmen, dass durch den O_2 die Elasticität des Lungengewebes in stärkerem Maasse in Thätigkeit gesetzt wird als ohne Sauerstoffathmung.

Besondere Wichtigkeit aber kommt den Versuchen in dieser Frage zu, in denen auch der Druck der Pulmonalarterie beschrieben wurde. In dem in Curve 11 dargestellten Versuch wurde in der beschriebenen Weise eine Kochsalzinjection von 125 ccm gemacht. Das Verhalten der Lungenvolumcurve und der Carotisdruckcurve unterscheidet sich nicht von dem vorhin beschriebenen Vorgang. Der Druck in der Pulmonalarterie steigt mit dem Moment der Injection an, die einzelnen pulsatorischen Ausschläge bekommen eine grosse Amplitude. Nach der Injection sinkt der Druck in der A. pulmonalis allmählich mit dem Lungenplethysmogramm annähernd gleichmässig. Die O_2-Athmung (Curve 11b) nach der Injection verändert die Curve wesentlich. Erstens sinkt die Volumcurve, wie schon oben gezeigt, steil ab, ferner aber bleibt der Druck und die Fülle der Lungenarterie länger erhalten als ohne O_2-Athmung, und zwar solange, wie die Lungencurve die schnelle Senkung gemacht hat. Darnach nimmt auch der Druck und die Fülle der Pulmonalarterie ab.

Der Carotisdruck zeigt nach den anfänglichen Schwankungen während



der Injection einen beträchtlichen Anstieg, der, wie ein Vergleich mit der Lungenvolumcurve lehrt, mit dem Abfall derselben zeitlich zusammenfällt. Während also die Lungenfülle abnimmt, steigt der Blutdruck. Dieses Verhalten des Lungenvolums kann nun nicht als vom arteriellen Druck abhängig angenommen werden, sondern spricht für einen selbstständigen Vorgang in der Lunge, die durch Vasoconstriction ihrer Gefässe sich von dem erhöhten Blutgehalt befreit. Zu dieser Deutung passt vorzüglich das Verhalten des Pulmonalarteriendruckes. Solange die Lungenvolumcurve in Folge der O_2-Athmung so steil sinkt, bleibt der Druck und die Fülle der Lungenarterie erhalten, jedenfalls länger als bei Injection ohne nachfolgende O_2-Inhalation. Dies ist um so bemerkenswerther, als ja gerade in 11b die Lungenvolumcurve so stark sinkt, dass, wenn im Lungenstromgebiet keine veränderten Bedingungen einträten, sogar eine schnellere Abnahme des Lungenarteriendruckes sich zeigen müsste. Dass dies nicht eintritt, hat eben seinen Grund darin, dass die Lunge ihre Gefässe vasoconstrictorisch verengt. Dadurch drückt sie sich wie ein Schwamm aus. Andererseits wird aber durch diese Vasoconstriction auch die Strombahn verengt, sodass es zu einer Anstauung vor der vasoconstrictorisch thätigen Lunge kommt. In dem Versuch (Curve 11b) tritt nach der starken Senkung der Lungenvolumcurve eine kurz dauernde und mässiggradige Steigerung derselben auf. Zugleich ist in der Druckcurve der Arteria pulmonalis ein schnelleres Sinken des Druckes deutlich. Ich glaube annehmen zu dürfen, dass diese vorübergehende Volumzunahme bedingt ist durch eine Ermüdung der Vasomotoren, die während der Expression der Lunge stark beansprucht waren. Derartige Ermüdungsvorgänge an Vasomotoren sind bekannt. Weber hat für die Lunge erst kürzlich darauf aufmerksam gemacht und nachgewiesen, dass die Gefässnerven bei Fortwirken eines gleichartigen Reizes ermüden und schliesslich mit einem, dem ursprünglich entgegengesetzten Effect antworten. Durch diese Ermüdung wird die Strombahn im Lungengebiet erweitert und die in der Pulmonalarterie stattgehabte Stauung kann sich schnell durch die Lunge entleeren. Nach dieser vorübergehenden Erschlaffung der Vasoconstrictoren setzt dann wieder der mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmende Tonus der Vasomotoren ein.

Nachdem es nun in diesen Versuchen mit Kochsalzinjection sehr wahrscheinlich gemacht ist, dass die durch die Sauerstoffathmung bewirkte schnellere Entleerung der Lunge auf einer Reizung der Vasoconstrictoren der Lunge durch die O_2-Athmung beruht, erscheint es wohl berechtigt, auch bei den in erster Versuchsreihe dargestellten Versuchen ein Mitwirken der Lungenvasomotoren beim Zustandekommen des Sauerstoffeffectes anzunehmen. Durch ein derartiges Mitwirken der Vasomotoren finden dann auch die schon oben mit einer einfachen Abhängigkeit der Lungenfüllung vom Blutdruck nicht zu vereinbarenden Vorgänge ihre Erklärung, wie z. B. das Sinken des Lungenplethysmogramms bei schon bestehendem Steigen des Carotisdruckes (Curve 4), ferner das umgekehrte Verhalten auf Curve 6, und schliesslich auch die in fast allen Versuchen sehr deutliche Abnahme der Höhe der Einzelpulsationen während der Vasoconstriction der Lungengefässe und der dadurch bewirkten, am



Sinken der Volumcurve zum Ausdruck kommenden Abnahme der Lungenblutfülle.

Aus diesen Thierversuchen glaube ich nun schliessen zu dürfen, dass auch beim Menschen die Einwirkung der Sauerstoffathmung zu einem sehr wesentlichen Theile eine Gefässwirkung auf die Lungengefässe darstellt. Durch die O_2-Inhalation tritt in der Lunge eine Vasoconstriction der Lungengefässe ein, die Lunge entleert sich, und zwar ist diese Entleerung der Lunge um so wichtiger, je mehr der Blutgehalt derselben, wie z. B. bei Stauung daselbst, erhöht ist. Durch eine derartige Beeinflussung des Blutgehaltes der Lunge durch den O_2 erklärt sich am einfachsten das oft ausserordentlich schnelle Wirksamwerden der O_2-Athmung auf Dyspnoe, Cyanose, Herzaction und Allgemeinbefinden.

Die Beobachtung dieser Versuche scheint mir noch Fingerzeige zu geben für die zweckmässige Anwendungsart der Sauerstoffathmung bei Lungenüberfüllung. Wenn wir z. B. den in Curve 11 dargestellten Versuch betrachten, so bleibt, während das Lungenvolum durch die in Folge der Sauerstoffwirkung hervorgerufenen Vasoconstriction der Lungencapillaren abnimmt, der Druck und die Füllung der Pulmonalarterie länger erhöht als in den Versuchen ohne Sauerstoffapplication. Die Vasoconstriction ist in der ersten Zeit der Sauerstoffwirkung so stark, dass zuerst, während die Lunge entleert wird, weniger Blut in die Lunge eintreten kann. Dass diese vasoconstrictorische Wirkung selbst bei fortgesetzter Sauerstoffwirkung nicht zu einer Stauung in der Pulmonalarterie führt, wie aus den Versuchen ersichtlich ist, liegt daran, dass bald eine Ermüdung der Vasomotoren eintritt, sodass nach der anfänglich hochgradigen activen Entleerung der Lunge ein ausreichendes Nachfliessen des Pulmonararterienblutes resp. des des rechten Herzens und eine Entleerung der Ueberfüllung derselben eintreten kann. Immerhin aber liegt der Haupteffect in der in der ersten Zeit der Sauerstoffzufuhr eintretenden Lungenentleerung. Ich möchte es daher auch nach den Thierversuchen für zweckmässig halten, bei Herzkranken mit Stauung im kleinen Kreislauf die jeweilige Sauerstoffathmung nur etwa 5—10 Minuten auszudehnen. Es ist dann der Haupteffect der Sauerstoffathmung in seiner Einwirkung auf die Lungenentleerung geleistet. Da nach der Natur des Leidens in längerer oder kürzerer Zeit die Decompensation wieder hergestellt sein wird, so muss auch dann in derselben Weise die Sauerstoffathmung wieder vorgenommen werden.

Die Blutfülle der Lungen bei Kohlensäureathmung ist wohl ebenso auf Vasomotorenwirkung zurückzuführen. In Curve 12 wird dem Versuchstier in derselben Weise, wie oben für O_2 geschildert, Kohlensäure zugeführt. Es tritt zuerst ein Ansteigen der Lungenvolumcurve ein, die eine ziemliche Höhe erreicht. Allmählich kommt es auch zu einer Blutdrucksteigerung. Hinge in diesem Falle die Blutfülle der Lungen von dem arteriellen Blutdruck ab, so müsste zuerst ein Ansteigen desselben sich zeigen. Der erhöhte arterielle Blutdruck könnte dann durch den grossen Kreislauf in die Venen sich fortsetzen und könnte so zu einer Steigerung des Lungenvolums führen. Abgesehen von der im Verhältnis zur Blutdrucksteigerung sehr starken Zunahme des Lungenvolumens spricht



auch die zeitliche Folge der Erscheinungen — Blutdruckerhöhung tritt erst nach der des Lungenvolums auf — gegen eine alleinige Abhängigkeit der Lungenfülle vom arteriellen Blutdruck. Auch in diesen Versuchen wie in denen mit Sauerstoff wird die Durchblutung der Lunge zum wesentlichen Teil durch ihre Vasomotoren regulirt.

Stickstoff zeigt sich als sehr indifferentes Gas. Ich habe in derselben Weise wie die anderen Gase auch Stickstoff in die Lunge eingeleitet in einer Zeitdauer bis zu 10 und 20 Minuten und dabei kaum einen wesentlichen Einfluss auf Lungenvolum, Carotisdruck oder Befinden des Thieres gesehen.



XXIII.

Ueber Lungenödem.

(I. Mittheilung.)

Von

F. Kraus.

(Hierzu Tafeln XXIV—XXVIII.)

Bei Gelegenheit von Untersuchungen über experimentelle Gestaltveränderungen des Elektrocardiogramms beobachtete ich unter bestimmten Bedingungen ein acutestes, allgemeines, alveolares Oedema pulmonum. Ein Schulbeispiel von Lungenödem, ganz geeignet als Vorlesungsversuch.

Die Experimente werden am Kaninchen bei geschlossenem Thorax angestellt. Die Katzen (nur diese) sind, mit der Methodik von E. Weber[1]), welche sich auch für unsere Zwecke gut bewährt hat, für die Lungenplethysmographie hergerichtet. Das Cavum thoracis ist hier also an einer Seite, der linken, weit geöffnet, sodass künstliche Respiration nöthig wird. Bekanntlich ist bei dem E. Weber'schen Verfahren der Bronchus des im Onkometer eingeschlossenen linksseitigen Theillappens mit dem „langen" Stiel unterbunden, bei unseren Versuchen stets in einer Mittellage von In- und Exspiration, wodurch echte Volumpulse erzielt werden. Vorhandene Oedemflüssigkeit kann da also nicht heraus. Dadurch werden aber, wie wir sehen werden, die Ergebnisse der Experimente nur noch prägnanter. Ausser dem Druck in der A. carotis und der Blutfülle eines Lungenlappens sind in einer grossen Zahl der Versuche gleichzeitig (oder auch allein) noch der Druck in der A. pulmonalis (auf derselben Seite, auf der das Lungenplethysmogramm aufgenommen wird), öfter auch derjenige der V. jugularis registrirt. Die einer solchen gleichzeitigen Verzeichnung entgegenstehenden technischen Schwierigkeiten sind nicht unüberwindlich. Es wird sich im Folgenden zeigen, dass speciell die gleichzeitige Registrirung des Pulmonalisdrucks unter den hier in Betracht kommenden pathologischen Bedingungen nothwendig ist. Die Katzen sind in Urethannarkose (kein Morphium) untersucht worden.

Elektrocardiographische Untersuchungen, über welche an anderer Stelle ausführlich berichtet wird, wurden nur an den Kaninchen ausgeführt. Die Katzenexperimente dienten besonders dazu, die Aenderungen der Lungenblutfülle näher zu analysiren. Das Lungenödem tritt übrigens bei Kaninchen und Katzen in völlig gleicher Weise auf (trotz der verschiedenen Versuchsanordnung: geschlossener und offener Thorax).

1) E. Weber, Archiv f. Anatomie und Physiologie. Physiol. Abth. Suppl. 1910, S. 377, und spätere Mittheilungen desselben Autors.



Um für das Eintreten eines „Stauungs“ödems günstige Vorbedingungen zu setzen, wurde den Versuchsthieren ein reichliches, die Grösse der eigenen Blutmenge erreichendes Quantum physiologischer Chlornatriumlösung (100—300, ja auch 400 und selbst mehr ccm) intravenös (Halsvene) in Absätzen (aus einer Spritze in Theilmengen von etwa je 50 in kurzen Abständen) ziemlich rasch beigebracht.

Normale Thiere vertragen den Eingriff ganz gut. Besonders bei den Kaninchen beginnt bald nach der Injection eine starke Diurese. Auch in anderer Richtung wird (langsamer) Flüssigkeit abgesetzt (Anasarka etc.). Manifestes Oedema pulmonum aber hat die Infusion selbst sehr grosser Salzlösungsmengen allein weder bei Katzen noch bei Kaninchen jemals zur Folge. Sind bei der Katze vorher vier Lungenlappen der rechten Seite abgebunden, während links die Blutfülle eines Lungenlappens und ausserdem noch der Carotisdruck registrirt werden (alle hierzu nöthigen Eingriffe ertragen die Thiere leidlich), tritt bei intravenöser Injection (V. jugularis) auch nur von 100 ccm Chlornatriumlösung sofort Herzflimmern ein, arterieller Blutdruck und Lungenblutfülle sinken rapid in gleicher, paralleler Weise extrem, es erfolgt Exitus. Näheres über dieses Absterben, wobei rechter und linker Ventrikel mit einander erlahmen, vgl. noch weiter unten. Manifestes Lungenödem tritt unter diesen Bedingungen jedoch nicht ein.

Demnächst besteht bei allen derart behandelten Versuchsthieren stets eine eventuell enorme, wenigstens zu Anfang sehr vorwiegend venöse Plethora. Die relative Verteilung der Flüssigkeitsmasse im Gefässsystem ist gegenüber der Norm sehr wesentlich alterirt. Unabhängig vom momentan bestehenden Aortendruck ist speciell dem rechten Herzen eine grössere Menge Blut zur Abführung nach den Lungen dargeboten und es fragt sich, wie ist nunmehr das Verhalten der beiden bisher leistungsfähigen Kammern, wie dasjenige des Pulmonalis- und des Aortendrucks? Dabei müssen wir ferner rechnen mit der gleichzeitigen Hydrämie, der geänderten Viscosität und einer stärkeren Neigung des Blutes zu gerinnen.

Beim physiologischen und toxicologischen Eyperimentiren kann man vielfach, vielleicht vorwiegend, mit einer vollkommen gleichmässigen Beeinflussung beider Herzhälften rechnen. Dabei bleibt die Lungenblutfülle und der Pulmonalisdruck ausschliesslich von den Druckschwankungen im arteriellen System abhängig. So hat, was uns im Folgenden besonders interessirt und was ich auf Grund eigener Erfahrungen (vgl. unten) durchaus bestätigen kann, E. Weber aus dem gleichzeitigen Verhalten des Carotisdrucks und der Blutfülle eines Lungenlappens nachgewiesen, dass die Hemmung des normalen Herzens bei Vagusreizung sich mechanisch in völlig gleicher Weise am rechten und linken Ventrikel geltend macht. Ich selbst kann in dieser Beziehung auch noch auf Curven mit Registrirung des Pulmonalisdrucks mich stützen (vgl. Curve 1). Auch unter pathologischen Bedingungen sehen wir oft beide Kammern gleich geschädigt. Ich verweise z. B. auf das ebenfalls schon von E. Weber erwähnte spontane Erlahmen des rechten mit dem linken Ventrikel. Curve 2 illustrirt dieses Verhalten: verzeichnet ist gleichzeitig der Druck in der Carotis, der A. pulmonalis und die Blutfülle eines



Lungenlappens (das Herz der Katze starb in Folge aufgehobener künstlicher Athmung). Ein sehr langsames spontanes Erlahmen beider Kammern ersieht man aus Abb. 2a, worin auch noch der Venendruck registrirt ist. Das Absterben geschieht aber nicht immer so: nicht selten schlägt der rechte Ventrikel länger. Die Ursache, dass unter den dargelegten Verhältnissen nicht nur keine Rückstauung nach den Lungen zu Stande kommt, sondern trotz der immer geringer werdenden Arbeitsleistung der linken Kammer den Lungen fortwährend Blut entzogen wird, mag auch mit daran liegen, dass immer weniger Blut aus den Capillargebieten zum rechten Herzen zurückkehrt (Sinken des Gefässtonus im Splanchnicusgebiet).

Unter pathologischen Verhältnissen begegnen wir aber mehrfachen Factoren, welche vorübergehend oder dauernd die Congruenz in der Thätigkeit beider Herzhälften, wodurch in der Zeiteinheit absolut gleiche Blutmengen beide Ventrikel passiren, bedrohen. Solche Störungen der functionellen Solidarität in der Arbeitsleistung können im Herzen selbst und ausserhalb desselben begründet sein. In beiden Fällen resultirt abnorme Blutvertheilung (Stauung). Ein Beispiel vorwiegend der ersteren Art ist die Beeinflussung des Kreislaufs durch Adrenalin.

E. Weber unterscheidet passive und active Veränderungen der Lungenblutfülle. Dass, wie für alle Theile des Körpers, auch für Gehirn und Lungen eigene (erweiternde und verengernde) Gefässnerven existiren, wodurch auch diese Organe eine viel grössere Selbstständigkeit in der Regulirung ihrer Blutgefässe gewinnen, hat hauptsächlich der eben genannte Forscher wieder nachgewiesen. Abgesehen von solchen activen Veränderungen im Contractionszustand der Lungengefässe selbst kann passiv die Blutfülle der Lungen vom rechten und vom linken Ventrikel her wachsen.

Adrenalin übt eine constrictorische Wirkung auf die Gefässe und bewirkt damit Blutdrucksteigerung. Bei Verengerung einzelner Gefässgebiete der Aorta wird (nach anfänglicher, vorübergehender Verringerung) der Blutzufluss zum rechten Herzen (gleichzeitig gesteigerte Herzthätigkeit, Erweiterung der andern Gefässprovinzen, Zunahme der Füllung in den Venen des Aortensystems) und damit zu den Lungenarterien wachsen. Da hierzu eine gewisse Zeit nöthig ist, so wird, wie schon E. Weber darlegte, die Wirkung auf die Lungen auch in den Curven erkennbar später eintreten als die arterielle Drucksteigerung, bezw. auch das Zurückgehen der letzteren überdauern. Im Uebrigen ist eine solche Beeinflussungsweise (Vermehrung der Blutzufuhr zu den Lungen vom rechten Herzen aus) wenigstens völlig isolirt, neben absolut normalem Verhalten des linken Ventrikels, nicht nur nicht die Regel, sondern, wie auch aus meinen Erfahrungen hervorgeht, geradezu eine Ausnahme.

Wie bei andern Erhöhungen des arteriellen Widerstandes (schon von Waller[1]) ist bei Reizung des Halsmarks neben Druckerhöhung im Aortensystem eine Steigerung des Druckes im linken Vorhof nachgewiesen worden) kommt es auch unter dem Einfluss des Adrenalins, wenn dessen

1) Waller, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1882. Physiol. Abth. S. 27.



Wirkung nur intensiv genug ist, zu einer Rückstauung des Blutes vom linken Ventrikel her nach den Lungen hin. E. Weber hat (auch experimentell) gezeigt, dass in allen solchen Versuchsfällen die letztere Wirkung fast zu gleicher Zeit mit der arteriellen Drucksteigerung einsetzt, und dass sie auch ungefähr ebenso schnell wieder aufhört. Zum Beleg hierfür, speciell hinsichtlich des Adrenalins, kann ich auf eigene Beobachtungen hinweisen (vgl. Curve B der vorstehenden Mittheilung Retzlaff's, in welcher neben dem arteriellen Druck und der Blutfülle eines Lungenlappens auch noch Pulmonalis und venöser Druck registrirt sind, woraus sich ergiebt, dass die Rückstauung bis in die Venen fortschreitet; ferner Curve 3, 3a und 3b dieser Arbeit, welche auch noch über den schliesslichen Ablauf des Versuchs Aufschluss gewähren). In den Weber'schen Arbeiten[1]) finden sich interessante Hinweise auf active Verengerung und Erweiterung der Lungengefässe unter dem Einfluss des Adrenalins. Offenbar wegen der starken Gefässcontraction ist in unseren eigenen Versuchen die Blutstauung im Herzen so vermehrt, dass deren Rückwirkung auf die Lungenvenen den biologischen Factor grössentheils aufhebt (vgl. unten). Deshalb möchte ich mich aber durchaus nicht etwa den einschlägigen Anschauungen Krogh's[2]) anschliessen.

Intravenöse Injectionen grosser Mengen physiologischer Kochsalzlösung bezw. starke Aenderungen der Menge des venösen durchs rechte Herz zu den Lungen fliessenden Blutes bei bis zu Beginn des Experiments völlig normaler Solidarität der beiden Herzhälften möchten vor Allem geeignet scheinen, eine directe (passive) Zunahme der „arteriellen“ Blutfülle der Lungen zu bewirken, und zwar zunächst ganz unabhängig von einer Schwankung des arteriellen Blutdruckes. Schon E. Weber ist davon ausgegangen und Krogh stimmt ihm darin zu, dass bei Zunahme der Lungenblutfülle in Folge gesteigerten venösen Zuflusses zum rechten Herzen der Pulmonaldruck erhöht sein muss (während er bei activer Erweiterung der Lungengefässe sinken wird). Auch in unsern Plethoraversuchen bedeutet eine nachweisliche Steigerung des Drucks in der A. pulmonalis eine vorläufige Incongruenz in der Leistung der beiden Ventrikel, eine isolirte relative Mehrarbeit des rechten Herzens. Es wird sich natürlich nicht darum handeln, dass die Contractionen der rechten Kammer allein kräftiger werden, ohne dass die der linken irgendwie sich verändern. Die grösseren Widerstände im arteriellen System werden es nur verschulden, dass der Nutzeffect der linksseitigen Arbeitsleistung hinter dem rechten Ventrikel hierbei zunächst zurückbleibt. Daraus ginge aber auch hervor, dass hier doch das Moment der Rückstauung von der linken Kammer mitspielt, allerdings bei (wenigstens im Anfang) normalem Blutdruck (Aorta). Krogh scheint sich vorzustellen, dass jede Zunahme der Blutmenge im Venensystem den Druck in der Arteria pulmonalis unter sinkendem Aortendruck steigen mache. Dies gilt uneingeschränkt nicht einmal für eine von vornherein gegebene Blutmasse bei Gefässerweiterung unter dem Einfluss bestimmter Gifte, wie Alkohol, Morphium.

1) l. c. und Arch. f. Anat. u. Physiol. 1912. Physiol. Abth. S. 383.

2) Skand. Arch. f. Physiol. 1912. Bd. 27. S. 243.



Ganz natürlich aber liegen die Dinge in unseren Plethoraversuchen anders, wo dem flüssigen Inhalt des Gefässsystems an bestimmter Stelle ein erhebliches Plus hinzugefügt wird, welches durch alle in Betracht kommenden mechanischen und biologischen Factoren vertheilt (bezw. eliminirt) werden muss.

Vor allem beim Kaninchen bewirkt die intravenöse Injection der erwähnten grossen Flüssigkeitsquantitäten eine starke Verlangsamung des Herzschlags, die Periode wächst z. B. von 3,6 auf 7,95 Zeiteinheiten, die Revolutio cordis selbst (nach Maassgabe des Elektrocardiogramms) nur im Verhältniss von 3,6 zu 3,7. Nicht selten sind „respiratorische" Arrhythmie (die Thiere sind gewöhnlich stark hyperpnoisch) oder (gelegentlich) ventriculäre Extrasystolen. Nach allem muss das Schlagvolum erheblich wachsen. Im Röntgenbild erscheint das Herz in toto merklich (gleichmässig) grösser. Auch plethysmographisch lässt sich eine Erweiterung des Herzens sehr deutlich erkennen; sie geht langsam zurück, während die Lungenblutfülle abnimmt und der arterielle Druck (mässig) ansteigt (Curve 4). Während der Dauer der Injection sind die pulsatorischen Bewegungen des Herzens kleiner. Diese Volumzunahme des Herzens findet aber bald eine Grenze. Macht man (Katze) hintereinander Injectionen, z. B. von 125 ccm Kochsalzlösung, erfolgt schon bei der zweiten Infusion keine Erweiterung mehr. Jene Umgestaltungen des Profils des Elektrocardiogramms, wie sie z. B. typisch sind für die Incongruenz der beiden Ventrikel in den valvulären Vitien, der Mitral- und Aortenfehler[1]), kommen hier auch nicht andeutungsweise hervor. Dagegen findet sich (beim Kaninchen, nb. auch, wenn das Versuchsthier den Eingriff überlebt und alles wieder normal wird): Kleinerwerden (bis zum Verschwinden) der F-Zacke, später dasselbe der A, sowie einer vorher bestandenen Jp[2]).

Bei Infusion der Chlornatriumlösung erfahren alle drei registrirten Curven, der Pulmonalis- und der Carotisdruck, sowie das Lungenplethysmogramm sofort und annähernd gleichzeitig eine Schwankung. Im Moment der Injection steigt der arterielle Druck ganz vorübergehend etwas an, die Pulse werden niedriger. Nachher, während der Druck in der A. pulmonalis, welcher ebenfalls sofort angestiegen war (auch hier während der Infusion selbst kleinere Pulsationen), langsam absinkt, erhebt sich mässig, aber meist ganz merklich und eine Zeit lang andauernd der Carotisdruck. Darin liegt der Hauptunterschied dieses Geschehens z. B. gegenüber dem Abklingen der Adrenalinwirkung. Nur sehr ausnahmsweise bemerkt man ein Sinken des arteriellen Drucks. Die verzeichnete Blutfülle eines Lungenlappens sinkt nach meist jähem Anstiege, der von der Grösse des eingespritzten Flüssigkeitsquantums abhängig ist, im Allgemeinen langsam ab. Ganz im Anfang vollzieht sich der Abfall der Curve meist viel rascher, sodass dem geradlinigen Theil der letzteren ein concaver vorausgeht. In der vorstehenden Abhandlung zeigt Retzlaff[3]),

1) Kraus und Nicolai, Elektrocardiogramm. Leipzig 1910. S. 212.

2) Die das Elektrocardiogramm betreffenden Versuchsergebnisse werden an anderer Stelle publicirt.

3) Dasselbe Heft dieser Zeitschrift.



dass bei O_2-Inhalation das Absinken des Lungenplethysmogramms überhaupt steiler erfolgt und die Einbuchtung der Curve im Beginn des Abfalls viel deutlicher wird. Auch pflegt bei Sauerstoffathmung starke Füllung und hoher Druck in der A. pulmonalis während des raschen Sinkens des Lungenplethysmogramms noch anzudauern. Es handelt sich hier jedoch nicht um einen principiellen Unterschied, sondern um eine Steigerung bestimmter, im Folgenden noch zu besprechender vasomotorischer Momente im Vorgang des Abschwellens der Lunge. Das Fallen der Lungenvolumcurve und des pulmonalen Druckes geschieht ziemlich congruent. Sollen die geschilderten Veränderungen deutlich hervortreten, darf die Menge der infundirten Chlornatriumlösung natürlich nicht zu gering sein; bei zu kleinen Quantitäten passt sich der Kreislauf jedoch in ganz ähnlicher Weise dem Plus circulirender Flüssigkeit an (Curve 5). Ich verweise zunächst auf die Curven 7a und 7b, sowie 10a und 10b der Retzlaff'schen Arbeit. Curve 5a meiner eigenen Mittheilung illustrirt das Verhalten bei nachträglicher Beeinflussung des Kreislaufs durch Adrenalin. Ein anderes meiner Versuchsthiere (Kaninchen), dem 150 ccm infundirt waren, dessen Herzschlagfrequenz sich in Folge dessen stark vermindert hatte (I—I von 4,05 auf 8,8 Zeiteinheiten), deren Elektrocardiogramm eine verringerte Ip und eine stark erniedrigte F (4,9 : 2,8 mm) aufwies, bekam darauf Adrenalin (bis 3 ccm einer Lösung 1 : 30000 Suprarenin. syntheticum Hoechst) bei erhaltenen Vagis. Die Pulsfrequenz nahm darauf alsbald zu (bis auf Weniges über die Norm), die Ip wurde wieder deutlich, die F wieder hergestellt (5 mm). Anfangs zeigten sich gelegentlich Extrasystolen. Die (vorhanden gewesene) respiratorische Arrhythmie schwand. Kein Lungenödem, sonst alles wie gewöhnlich, kein Oedem. Curve 5b dieser Arbeit zeigt, dass, wenigstens gegen Ende des Versuchs, die Digitaliswirkung auf das Lungenplethysmogramm, welche in Curve 5c an der normalen Katze demonstrirt ist, ganz deutlich (in der schon von Weber beschriebenen Weise) hervortritt.

Das besprochene thatsächliche Verhalten der drei registrirten Curven im Beginn des Infusionsexperiments spricht wohl entschieden für die oben gemachten Annahmen (Zurückbleiben des Nutzeffectes der Arbeitsleistung des linken Ventrikels gegenüber dem rechten Herzen, Mitwirkung einer Rückstauung vom linken Ventrikel her). Für die Entlastung des kleinen Kreislaufs von der überschüssig aus den Venen zugeführten Flüssigkeitsmasse kommen nach Maassgabe des Carotis- und Pulmonalisdrucks, sowie des Lungenplethysmogramms im Ablauf des Versuchs mehrere Factoren in Betracht.

Ein Theil der injicirten Flüssigkeit wird (durch Secretion und Transsudatbildung) aus dem Gefässsystem eliminirt. Der (vom Herzen erzeugte) hydraulische Druck kann sich nur in einem allseitig abgeschlossenen Gefässsystem nach allen Richtungen gleichmässig ausbreiten. Höchstens mit Ausschluss des Venensystems ist aber der Blutgefässapparat ein derart abgeschlossenes System: das schlaffe Venensystem, ein stets aufnahmefähiges, auf niedrigem Druck gehaltenes Reservoir, bezw. gewisse Capillargebiete könnten relativ grosse Flüssigkeitsmengen zurück-



halten[1]). Dass durch arterielle Gefässerweiterung für die Flüssigkeit Platz geschaffen wird, geht aus den experimentellen Ergebnissen wenigstens nicht manifest hervor, eine Drucksenkung in der A. carotis lässt sich in keinem Stadium der Versuche regelmässig nachweisen, im Gegentheil der Blutdruck steigt, wie wir gesehen haben. Die Blutcirculation durch die Lungen ist bekanntlich nicht bloss den Gesetzen unterworfen, welche den Blutumlauf im Allgemeinen beherrschen, sie bietet vielmehr noch gewisse specielle mechanische Bedingungen. Eine besondere Rolle spielen z. B. die Schwankungen der thoracalen Aspiration, die Inspiration begünstigt die Ansaugung des Blutes durch Steigerung des Donders'schen Drucks, die Ausathmung erleichtert das Abfliessen nach dem arteriellen System. Das muss bei unseren Kaninchen, welche natürlich schwer und stets stark hyperpnoisch sind (vgl. oben), von Bedeutung sein.

Es ist aber kaum zu bezweifeln, dass die Verminderung der Lungenblutfülle auch mit abhängig ist von activen Veränderungen im Contractionszustande der Lungengefässe selbst.

Ich verweise wiederum auf die vorstehende Arbeit Retzlaff's[2]), speciell auf die Art des beginnenden Absinkens des Lungenplethysmogramms bei noch anhaltendem, hohen Pulmonalisdruck unter dem Einfluss der O_2-Athmung, welche übrigens (dies sei nochmals betont) nur eine Steigerung des gewöhnlichen Verhaltens bei Infusion von Chlornatriumlösung ist. Es bleibt hier kaum etwas anderes übrig, als die Annahme einer Wirkung verengernder Gefässnerven in den Lungen, bezw. einer selbsständigen Regulirung der Blutfülle, welche unter Umständen einer sehr merklichen Ermüdung unterworfen ist. Eine Combination von mechanischen Treibkräften und biologischen Factoren im Gefässgebiet der Lungen ist an sich etwas ganz Natürliches. Bei dem gegenwärtigen Stande unserer einschlägigen Kenntnisse wird man jeweils zunächst die ersteren erschöpfen, bevor die letzteren in Discussion gezogen werden. In einem Versuch, den mir Herr E. Weber überliess, waren (Curve 7) Fäden unter zwei Lungenvenen an der (rechten) Seite (das Lungenvolum wurde links gemessen), durchgezogen und diese wurden zum Zwecke der Compression nachher einfach etwas angehoben, was zu diesem Zwecke auch durchaus genügt. Man sieht in der Curve fünfmal (bei + —) während jedesmaliger Wiederholung des Versuchs eine geringe Volumzunahme am isolirten Lappen der anderen Seite. Jedesmal tritt aber auch eine kleine Senkung des arteriellen Druckes ein. Einer meiner eigenen Versuche (Curve 8) bestand im Abbinden der 4 Lungenvenen der rechten Seite. Im Moment des Verschlusses erhob sich, während deutliche Senkung des arteriellen Druckes erfolgte, das Lungenplethysmogramm ganz wesentlich. (Ueber den Effect der Vagusreizung in diesem Versuchsfall vgl. u.). In beiden letzterwähnten Experimenten ist der Theillappen, in welchem die Blutfülle der Gefässe erhöht war, von der Circulation des anderen Lappens nicht abgeschlossen worden. Obwohl es also schwer fällt, zu bezweifeln (leider wurde tech-

1) Vgl. G. F. Nicolai, Mechanik des Kreislaufs, Braunschweig 1908, S. 687.
2) Retzlaff, dasselbe Heft dieser Zeitschrift.



nischer Schwierigkeiten halber der Pulmonalisdruck nicht mitregistrirt), dass nur das rechte Herz für sich eine grössere Blutmenge durch den erhaltenen Theil der Lungengefässe trieb, ist doch wenigstens die Mitwirkung einer activen Gefässerweiterung nicht von der Hand zu weisen, besonders im Hinblick auf das gleichzeitige Sinken des arteriellen Drucks. Ich erinnere nur an die berühmten Untersuchungen Lichtheim's[1]), welcher bis zu drei Viertel des gesammten Gefässgebietes der Lungenarterien ausschaltete, wobei trotz der Ligatur, und zwar ohne dass der Pulmonalisdruck stieg, die gleiche Blutmenge, wie vorher, durch die Lunge zum linken Herzen strömte. Und schon Magendie (seit 1826) fügte der Leistung der rechten Kammer und der thoracalen Aspiration theoretisch Contraction und Dilatation der Lungengefässe hinzu, als Factoren, welche die Passage des Blutes mit beeinflussen.

Auf die Literatur der Innervation der Lungengefässe näher einzugehen ist hier nicht der Ort. Die für uns Kliniker besonders interessanten älteren einschlägigen Untersuchungen und Lehrmeinungen finden sich in einschlägigen Publicationen: Schiff (seit 1847), Wundt (1855), Brown-Séquard (1855), Traube (Beitr. z. Physiol. u. Path., 1846), Lichtheim (l. c.), Badoud, A. Waller (1879), François-Franck (1880), Hermann's Handbuch der Physiologie (1889). Die Lungengefässe scheinen eine grössere vasomotorische Autonomie als andere Gefässregionen zu haben. Gegenüber anderweitigen Angaben in der neueren Literatur hat E. Weber (l. c.) wahrscheinlich gemacht, dass es keine im Vagus verlaufenden directen vasomotorischen Fasern gibt, welche, im intacten Nerven verlaufend, directe Reizungen vermitteln: gleichzeitige Durchschneidung beider Nn. vagi hat keinen Einfluss auf die Lungengefässe, es ist auf diese Weise kein Tonus nachweisbar; auch bei Reizung des peripheren Stumpfs des Lungenvagus verhält sich das Lungenvolum passiv. Durchschneidung der Nn. vagi ändert auch nichts an der charakteristischen Wirksamkeit der Gifte auf die Lungengefässe. Es dürften vielmehr die Vasomotoren auf anderen Wegen die Lungen zu erreichen. Nach E. Weber wären es vermuthlich centripetal leitende Fasern des Vago-Sympathicus, welche reflectorisch die Lungenvasomotoren beeinflussen. Solche Reflexe suchte E. Weber durch elektrische Reizungen des intacten Vago-Sympathicus und des centralen Vagusstumpfs auszulösen. Unter physiologischen Verhältnissen überwiegen ganz entschieden die erweiternden Nervenfasern (bei der Katze), welche eine Verbesserung der Sauerstoffzufuhr zu den Lungen bezw. zum Gesammtorganismus ermöglichen.

Ich habe die Versuche Weber's an Katzen wiederholt, auch an solchen mit künstlicher Plethora.

Bei kräftigen Katzen mit normalem Kreislauf habe ich (neben arterieller Drucksenkung) nur vorübergehende Zunahme der Lungenblutfüllung gesehen nach Reizung des Vagosympathicus am Hals bezw. des centralen Stumpfes. Der Pulmonalisdruck fällt gleichzeitig herab (Curve 10a). Dies ist das stärkste Kriterium einer activen Erweiterung

1) Lichtheim, Störungen des Lungenkreislaufs und ihr Einfluss auf den Blutdruck. Berlin 1876.

der Lungengefässe [vgl. auch E. Weber (l. c.)]. Läge die Ursache der Zunahme der Lungenblutfülle in einem Ueberwiegen der Leistung des rechten Ventrikels, müsste der Pulmonalisdruck im Gegentheil gleichzeitig ansteigen. Nur ganz ausnahmsweise und nur bei herzschwachen Thieren sah ich das Gegentheil (vgl. Curve 9, 9a, 9b). Die Fasern ermüden leicht nach meinen experimentellen Erfahrungen.

Ganz umgekehrt erhielt ich bei Katzen, denen in der beschriebenen Weise eine venöse Plethora beigebracht war, nur rasch abklingendes Sinken des Plethysmogramms, sowie des Blutgehaltes (Drucks) und der pulsatorischen Ausschläge der A. pulmonalis (Curve 10, 10a, 10b).

Aus dem Gesichtspunkt, dass die eigenen Gefässnerven den Organen eine grössere Selbständigkeit in der Regulirung ihrer Blutversorgung gewährleisten, muss das ausschliessliche Eintreten einer reflectorischen Gefässcontraction bei Phlethora, insofern diese einer Entlastung des stauenden kleinen Kreislaufs zu gute kommt, unbedingt als zweckmässig erscheinen.

Nachträgliches Durchschneiden beider Nn. vagi am Halse auf der Höhe der (wie oben angegeben erzeugten) Plethora (200, 300, event. noch mehr Chlornatriumlösung) macht bei den Versuchsthieren sofort die Dauer der Herzperiode wieder kürzer, z. B. von 7,9 (6,7—9,2) Zeiteinheiten auf 3,9 (gegen 4,15 der Normalcurve vor Anstellung des Experiments). Die Ordinate der F im Elektrocardiogramm hebt sich (Kaninchen) von 2 (Plethora) wieder auf 4,2 mm, die verschwunden gewesene A entwickelt sich allmählich aus der voraufgegangenen F, wenn die Periode wieder auf 3,8 gewachsen ist. (Im Röntgenbild erscheint nach Vagussection der Herzschatten auch bei Normalthieren kleiner.) Die Athmung wird sofort „besser“. War die Infusion besonders weit getrieben worden, macht die Vagusdurchtrennung in ihren Folgen den Eindruck eines „lebensrettenden“ Eingriffes.

Manifestes Lungenödem verursacht diese nachträgliche Durchschneidung der beiden Halsvagi sofort gewöhnlich nicht. Aber eine der Vagotomie unmittelbar folgende weitere Injection von Chlornatriumlösung in die Halsvene (auch nur von 50—100 ccm, bei Katzen ist manchmal etwas mehr nöthig) ruft alsbald acutes, profuses, alveolares Oedema pulmonum hervor.

Toxische Lähmung der Vagusendigungen (durch Atropin) und gleichzeitige Kochsalzinfusion machen durchaus kein Oedem. Der Atropinisirung nachfolgende beiderseitige Vagussection am Halse auch noch nicht sofort. Sowie man aber (das Kaninchen hat früher schon grössere Mengen Chlornatriumlösung, z. B. 300—400 ccm, bekommen) jetzt nach der Vagotomie weitere 50—100 ccm einspritzt, folgt unmittelbar starkes, schaumiges Oedema pulmonum. Zur Illustration möge folgendes specielles Versuchsbeispiel (Kaninchen) dienen:

11 Uhr 30 Min. Einspritzung von 0,001 Atropinum sulfur. (Schenkelvene), gleichzeitig 150 ccm physiologische NaCl-Lösung in V. jugularis; kein Erfolg.

11 Uhr 33 Min. Weitere Injection von 0,001 Atropin und 150 ccm Kochsalzlösung; kein Effect.



11 Uhr 36 Min. bis 11 Uhr 37 Min.: Atropin 0,002 und 100 ccm Kochsalzlösung, ebenso. Unruhe des Thieres, Hyperpnoe, Beginn von Zuckungen. Beiderseitige Durchschneidung der Vagi am Halse. Thier athmet sofort ruhiger.

11 Uhr 40 Min. bis 11 Uhr 42 Min.: Weitere 50 ccm Chlornatriumlösung. Alsbald (zunehmendes) schaumiges Oedema pulmonum.

Eine grosse Zahl von weiteren Versuchen habe ich an Kaninchen und Katzen in der Weise angestellt, dass von vornherein beide Vagi am Halse durchschnitten und dann erst entsprechend grosse Mengen physiologischer Chlornatriumlösung in die Vena jugularis infundirt wurden. Die Reaction ist dann (bei offenem und geschlossenem Thorax, bezw. bei Katzen und Kaninchen) sehr annähernd die gleiche (vgl. oben). Auf die Vagotomie hin ändert sich die Pulsfrequenz und im Elektrocardiogramm (Kaninchen) tritt eventuell eine Ip auf. Letztere wird jedoch durch die darauf gesetzte Plethora wieder zum Schwinden gebracht. Hauptsache ist, dass unter diesen Bedingungen regelmässig ein acutes, alveolares (d. h. schaumiges), profuses, resp. sehr profuses Lungenödem sich einstellt. Bei der künstlich respirirten Katze ist natürlich die Trachea nach oben abgeschlossen. Trotzdem beobachtet man unter diesen Verhältnissen gewöhnlich auch eine starke ödematöse Secretion aus der Nase. Zu einem Oedema alveolare gesellt sich also hier vielleicht noch Hypersecretion der Schleimhäute der oberen Luftwege. Adrenalin begünstigt (unter sonst gleichen Versuchsbedingungen nb. bei erlahmendem Herzen) noch das Entstehen des Lungenödems. Die Flüssigkeit ergiesst sich beim Kaninchen im Strahl aus Mund und Nase, bei der Katze fliesst sie ebenfalls besonders reichlich ab.

Man hat es leicht in der Hand, die Verhältnisse beim Experiment so zu gestalten, dass dem Oedema pulmonum schliesslich der Exitus folgt. In den Kadavern der Versuchsthiere (besonders wiederum der Kaninchen) zeigt sich dann eine überfüllte Blase, eine starke mechanische Hyperämie der Abdominalvenen, reichlichster Hydrops anasarca. Vor dem Exitus pflegt im Elektrocardiogramm auch noch die I niedrig zu werden, es treten Ueberleitungsstörungen von interessantem Typ auf, das Herz wird stark dilatirt, schliesslich wie eine Zunge lang ausgezogen und steht diastolisch still. Intra vitam der Versuchsthiere angefertigte Röntgenplatten (die Bilder werden an anderer Stelle veröffentlicht) zeigen die Veränderungen an Herz und Lungen (geringer Luftgehalt, Hyperämie) bei Vagussection, Plethora und Lungenödem ebenfalls sehr deutlich.

Aber dieses Oedema pulmonum kann bei sonst ähnlich acutem und profusem Charakter auch ein kurzdauerndes sein. Es nimmt sich dann fast wie eine günstig verlaufende „Krise" aus, welche, wie die nähere Analyse zeigt (vgl. unten!), den Kreislauf, insbesondere zunächst den pulmonalen, rasch entlastet. Der schlechte Verlauf und Ausgang eines solchen Lungenödems ist überhaupt ganz offensichtlich vor allem an den gleichzeitigen Zustand des Herzens geknüpft. Es tritt aber als solches durchaus nicht etwa erst auf, wenn (bei überlastet und noch kräftig arbeitender Kammer) nur der linke Ventrikel gelähmt ist. Im Gegentheil, es erscheint in Versuchsstadien, wo zwar das Elektrocardiogramm sehr wichtige Veränderungen aufweist, wo ferner (vgl. unten) die Blutvertheilung eine sehr



aborme ist, wo aber der arterielle, wie der pulmonale Druck gleichzeitig noch hoch liegen, die mechanische Leistung beider Herzhälften also relativ kräftig ist und bleiben kann (z. B. besonders in den günstigen Fällen). Kommt es aber im Zusammenhang mit dem Experiment wirklich zum Exitus, sterben beide Kammern mit einander. Tritt einmal plötzlich (unter Flimmern) Paralysis cordis ein, bleibt das Oedem aus (vgl. oben).

Eine Anzahl von Curven soll den Druckablauf in der Carotis und der A. pulmonalis, sowie die Schwankungen der Lungenblutfülle bei Vagotomie, Plethora und Lungenödem demonstriren. Curve 11 zeigt nach eingetretenem Oedem zu einer Zeit, wo der arterielle Druck noch gleichmässig hoch liegt, eine plötzliche sehr vollständige Entlastung des kleinen Kreislaufs. Die Art des Eintretens, die Vollständigkeit der Entleerung und die grösseren pulsatorischen Ausschläge des Lungenplethysmogramms lassen gar keinen Zweifel übrig, dass hier eine active Gefässwirkung vorliegt. Um so mehr, als trotz der sich ergiessenden Flüssigkeit die Veränderung so prägnant hervortritt. Der arterielle Druck sinkt später auch ein wenig. Curve 11a illustrirt das Verhalten des Pulmonalisdrucks, Curve 11b ist von einem Experiment mit Adrenalin gewonnen, Curve 11c giebt eine Vorstellung von der Art und Weise des Sterbens der Versuchsthiere unter solchen Bedingungen.

Die Curvenbeispiele zeigen, dass mit (nach) der alveolären Transsudation eine wenigstens theilweise auf selbstständiger Regulirung beruhende Schwankung der Lungenblutfülle nach unten sich einstellt. Die Transsudation allein würde nicht eine derartige Veränderung des Lungenplethysmogramms bewirken. In dieser Entlastung liegt das — natürlich an enggesteckte Grenzen gebundene — günstige Moment des Oedema pulmonum, von welchem oben die Rede war. Mit der Befreiung vom Uebermaass der Flüssigkeit in den Lungengefässen kommt eine directe Leistung der verengernden Gefässnerven wieder hervor, deren reflektorische Auslösung, vermutlich in Folge der Vagotomie, verloren gegangen war.

Die Nothwendigkeit der Vagusdurchschneidung für das Zustandekommen dieser Art von Lungenödem bei künstlicher venöser Plethora muss ich natürlich überhaupt in den Mittelpunkt der in Betracht kommenden Vorgänge stellen. Mit allem Vorbehalt nehme ich rein hypothetisch an, dass bei dem vorstehend geschilderten Lungenödem die im Vago-Sympathicus verlaufenden centripetal leitenden Fasern, welche reflectorisch die Lungenvasomotoren beeinflussen, ausgeschaltet sind. Die in den Lungen resultirende Störung der Regulirung der Blutversorgung führt indirect zum Oedem, ist aber für diese Art von Oedem unentbehrlich in der Pathogenese. Die Eigenfähigkeit der Lunge, mit Gefässcontraction zu reagiren, tritt erst bei ausgiebiger Entleerung von Flüssigkeit durch Transsudation (unter dem Einfluss besserer O_2-Versorgung?) hervor. An der Wirksamkeit bestimmter chemischer Stoffe, zu denen auch der Sauerstoff zu gehören scheint, ändert ja die Vagotomie nichts.

Absichtlich gehe ich hier noch nicht ein auf die herrschenden Ansichten über die Entstehung des Lungenödems überhaupt. Meine Untersuchungen werden fortgesetzt.



XXIV.

Aus dem Laboratorium der II. med. Klinik der Charité, Berlin (Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. Fr. Kraus).

Ueber Reactionskörper bei tuberculös inficirten Kaninchen.

Von

K. E. F. Schmitz, K. Bardot und **A. Kiepe.**

In einem Vortrage, gehalten in der inneren Section des Vereins für innere Medicin und Kinderheilkunde[1]), wiesen Fritz Meyer und K. E. F. Schmitz darauf hin, dass es möglich ist, die Tuberculinreaction auf gesunde Thiere zu übertragen, indem man das Blut der tuberculös inficirten Thiere im Reagenzglase mit Tuberculin mischt und diese Mischung alsdann einem normalen Thiere intravenös injicirt.

Wir zeigten dann in der genannten Arbeit des Näheren, dass das Meiste bei dieser Uebertragung die Blutkörperchen leisten. Sie sind offenbar die Hauptträger der „Reactionskörper" und lassen uns noch die Reaction auslösen, wenn das Serum der Thiere (das im Beginne diese Eigenschaft auch besitzt) schon längst die Fähigkeit der Reactionsauslösung verloren hat.

Mit dieser Uebertragung der Tuberculinreaction hatten wir nun offenbar ein sehr geeignetes Mittel, um verschiedene Fragen über die Bildung der Antikörper im tuberculös inficirten Thiere zu studiren. Es erschien nun nothwendig, die Zeit ihres ersten Auftretens, wie auch die Gesetze ihres Verschwindens zu ermitteln.

In der ersten Serie inficirten wir Kaninchen intravenös mit kleinen bis sehr grossen Mengen Perlsuchtbacillen ($^1/_{1000}$ mg, $^1/_{100}$ mg, 1 mg, 5 mg, 1 cg) und prüften sie dann durch (Serum und Blutkörperchen getrennt). Die Resultate dieser Versuche waren nun je nach der Dosis recht verschieden. Einzelheiten werden wir erst weiter unten, bei Beschreibung der Versuche berichten. Auf eine Erscheinung wollen wir aber wegen ihrer Bedeutung für die Frage nach der Herkunft der lytischen Receptoren gleich hier eingehen.

Auf die intravenöse Infection mit kleinsten Dosen ($^1/_{1000}$ mg, $^1/_{100}$ mg) sahen wir die Lieferung dieser Receptoren mit grosser Wucht schon am 2., 3. und 4. Tage eintreten. Dieses sofortige Paratsein deutet ganz entschieden darauf hin, dass es sich um eine Abwehrmaassregel des gesunden Körpers handelt, dass also die Receptoren aus den Organen des Körpers stammen und nicht erst in den tuberculösen Herden gebildet werden. Die Infection mit $^1/_{1000}$ und $^1/_{100}$ mg unserer Cultur haftete

1) Siehe Deutsche med. Wochenschr. 1912. No. 42.



auch garnicht bei den Kaninchen, es waren also auch gar keine Herde da, wo die Receptoren hätten gebildet werden können.

Bei mittleren Infectionen ist von einer solchen Hochflut in den ersten Tagen nach der Infection nichts zu bemerken. Da nun die Receptoren ohne Zweifel auch in diesem Falle gebildet werden müssen, es handelt sich ja um eine Function des normalen Körpers, so erhebt sich sofort die Frage, wo sie hingekommen sein könnten. Es wäre daran zu denken, dass die eingespritzten Tuberkelbacillen die Receptoren an sich reissen und, da sie diesmal in bedeutend grösserer Menge vorhanden sind, den grössten Theil derselben absorbiren.

Wieder anders liegen die Verhältnisse bei Infection recht grosser Mengen (5 mg, 1 cg). Einige Zeit nach der Injection dieser grossen Menge TB erweist sich das Serum des inficirten Thieres bei Injection in ein normales Thier giftig (s. u.). Es lässt das daran denken, dass kurz nach der Infektion in dem Kreislauf ein Abbau der Bakterien stattfindet.

In der zweiten Serie der Versuche gingen wir dann mit subcutaner Infection vor. Aber wir änderten auch sonst noch die Technik. Die Dosen waren wieder $^1/_{100}$ mg bis 1 cg, aber wir prüften die Thiere jetzt nicht nur durch immer wiederholte Blutabnahme, sondern wir inficirten auch eine Reihe von Thieren am selben Tage mit derselben Dosis und tödteten sie dann nacheinander in Abständen von je 8 Tagen. Es wurden dann nicht nur Serum und Blutkörperchen, sondern auch Milz und Knochenmark auf Reactionsfähigkeit geprüft. Wir nahmen speciell die blutbildenden Organe, weil wir gesehen hatten, dass die Receptoren zu den Blutkörpern sehr enge Beziehungen haben.

Die Resultate dieser Versuche mit subcutaner Infection bestätigen im Grossen und Ganzen die Ergebnisse der Versuche mit intravenöser Infection.

Die zur Ausführung unserer Versuche nöthigen Tuberculinpräparate wurden uns von den Höchster Farbwerken in freigebigster Weise zur Verfügung gestellt, wofür wir ihnen zu grossem Danke verpflichtet sind.

I. Intravenöse Infection.

Zur Prüfung der intravenös inficirten Thiere gingen wir folgendermaassen vor: Den mit den verschiedenen Dosen virulenter Perlsuchtbacillen inficirten Thieren wurde während der ersten Woche alle ein bis zwei Tage je 5 ccm Blut entnommen und letzteres defibrinirt. Es wurde alsdann centrifugirt und die Blutkörperchen mehrmals in steriler Kochsalzlösung gewaschen. Dann wurde sowohl zu den Blutkörperchen wie zu dem Serum je 0,2 ccm Perlsuchttuberculin (PT) oder in Kochsalzlösung gewaschene Perlsuchtbacillenemulsion [PBE[1])] zugesetzt, dann

1) Die PBE bereiteten wir folgendermaassen zu: In einem sterilen Achatmörser wurden abgetödtete Perlsuchtbacillen energisch verrieben, dann wurden sie in Kochsalzlösung + 0,1 pCt. Phenol aufgeschwemmt, so dass im Cubikcentimeter 5 mg PB enthalten waren. Diese Aufschwemmung wurde dann mit Glasperlen 3 Tage geschüttelt.



liessen wir 2 Stunden im Brutschrank binden und liessen es bis zum nächsten Tage im Eisschrank stehen. Vor der Injection in das normale Thier wurde dann die Blutkörperchenmischung centrifugirt und das oben stehende klare Waschwasser injicirt. Ebenso verfuhren wir bei der Mischung von Serum + PBE, da es sich herausgestellt hatte, dass die PBE allein beim normalen Thier geringe Temperaturschwankungen hervorrufen kann. Betreffs der genaueren Technik wie auch betreffs der Frage, ob nicht Normalblut im Stande ist, mit Tuberculin gemischt eine Reaction hervorzurufen, verweisen wir auf die oben citirte Arbeit. Nur betreffs der PBE müssen wir hier Einiges angeben. Während Normalblut + PT nie die Reaction auszulösen vermochte, scheint diese Fähigkeit der Mischung Normalblut + PBE öfter zuzukommen. Näheres siehe unten, z. B. Kaninchen 153 und 154. Die Beobachtung des Reactionsablaufes geschah in der üblichen Weise mittels rectaler Temperaturmessung, zuerst viertel-, dann halb-, schliesslich ein- und zweistündlich während eines Tages.

a) Infection mit kleinsten Dosen ($^1/_{1000}$ mg und $^1/_{100}$ mg).

Kaninchen 155, $^1/_{1000}$ mg PB intravenös. Wie Curve 1 und 2 zeigt, reagirt weder Waschwasser noch Serum + PBE des normalen Thieres. Aber schon am 2. Tage nach der Infection sehen wir eine Reaction des Waschwassers der Blutkörperchen + PBE von 38,9—40,2, des Serums + PBE von 38,5—39,6 (Curve 3 und 4). Wie die Curven 5—9 zeigen, bleibt auch bis zum 5. Tage die Grösse der Reaction sowohl mit PT (5, 8, 9) wie auch mit PBE (6, 7) recht hoch. Der Unterschied zwischen Blutkörperchen, Waschwasser und Serum ist dabei ziemlich deutlich.

Reactionsfähigkeit des **Blutes 155** vor der Infection.

Curve 1.

Uhr	Min.	
8 Uhr	— Min.	**39,0**
8 „	30 „	Inj.
8 „	45 „	39,2
9 „	— „	39,1
9 „	15 „	39,3
9 „	30 „	39,4
9 „	45 „	39,5
10 „	— „	**39,6**
10 „	15 „	39,4
10 „	45 „	39,3
11 „	— „	39,2
11 „	15 „	39,4
11 „	30 „	39,1
12 „	— „	39,3
12 „	30 „	39,1
1 „	— „	39,4
2 „	— „	39,1
4 „	— „	38,7

13. 7. 12. Kaninchen 280 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser + 0,2 PBE (von 5 ccm Blut) intravenös.

Curve 2.

Uhr	Min.	
8 Uhr	— Min.	**38,8**
8 „	15 „	Inj.
8 „	30 „	38,7
8 „	45 „	38,7
9 „	— „	38,6
9 „	15 „	38,9
9 „	30 „	38,8
9 „	45 „	39,0
10 „	— „	39,0
10 „	15 „	39,2
10 „	45 „	39,1
11 „	— „	**39,4**
11 „	15 „	39,2
11 „	30 „	38,5
12 „	— „	38,5
12 „	30 „	38,6
1 „	— „	38,9
2 „	— „	38,7
4 „	— „	38,7

13. 7. 12. Kaninchen 279 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE (centrifugirt!).

Reactionsfähigkeit des Blutes 155 am 2. Tage nach der Infection mit $^{1}/_{1000}$ mg.

Curve 3.

9 Uhr	30 Min.	**38,9**
10 „	15 „	Inj.
10 „	30 „	38,7
10 „	45 „	39,1
11 „	— „	39,3
11 „	30 „	39,5
11 „	45 „	**40,2**
12 „	— „	40,0
12 „	15 „	40,1
12 „	45 „	40,0
1 „	15 „	39,8
1 „	45 „	38,9
4 „	— „	38,6
5 „	— „	38,4
6 „	— „	38,7

17. 7. 12. Kaninchen 286 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser + 0,2 PBE (von 5 ccm Blut) intravenös.

Curve 4.

9 Uhr	30 Min.	**38,5**
10 „	15 „	Inj.
10 „	30 „	38,5
10 „	45 „	38,7
11 „	— „	39,0
11 „	15 „	39,0
11 „	45 „	38,7
12 „	— „	39,4
12 „	15 „	**39,6**
12 „	45 „	39,3
1 „	15 „	39,6
1 „	45 „	39,2
4 „	— „	39,1
5 „	— „	39,0
6 „	— „	39,0

17. 7. 12. Kaninchen 285 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE (centrifugirt).

Reactionsfähigkeit des Blutes 155 am 3. Tage nach der Infection mit $^{1}/_{1000}$ mg.

Curve 5.

9 Uhr	30 Min.	**38,5**
10 „	20 „	Inj.
10 „	40 „	38,9
11 „	— „	39,1
11 „	30 „	39,6
11 „	45 „	**40,4**
12 „	— „	40,3
12 Uhr	15 Min.	40,2
12 „	45 „	40,1
1 „	15 „	40,0
1 „	45 „	40,1
4 „	— „	39,8
5 „	— „	39,0
6 „	— „	38,7

17. 7. 12. Kaninchen 287 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PT.

Reactionsfähigkeit des Blutes 155 am 4. Tage nach der Infection mit $^{1}/_{1000}$ mg.

Curve 6.

8 Uhr	— Min.	38,5
8 „	15 „	Inj.
8 „	30 „	38,5
8 „	45 „	38,7
9 „	— „	38,5
9 „	15 „	38,9
9 „	30 „	39,3
9 „	45 „	39,6
10 „	— „	40,0
10 „	15 „	40,1
10 „	30 „	39,9
10 „	45 „	39,4
11 „	— „	39,6
11 „	15 „	39,9
11 „	45 „	39,5
12 „	30 „	39,6
1 „	— „	39,7
1 „	30 „	39,4
2 „	— „	39,8
4 „	— „	39,3
5 „	— „	38,7

20. 7. 12. Kaninchen 295 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser + 0,2 PBE (von 5 ccm Blut) intravenös.

Curve 7.

8 Uhr	— Min.	38,5
8 „	15 „	Inj.
8 „	30 „	38,6
8 „	45 „	38,8
9 „	— „	38,9
9 „	15 „	39,7
9 „	30 „	39,0
9 „	45 „	39,3
10 „	— „	39,55
10 „	15 „	39,6
10 „	30 „	38,8
10 „	45 „	39,6
11 „	— „	39,7
11 „	15 „	39,3
11 „	45 „	39,5
12 „	30 „	39,8
1 „	— „	39,7
1 „	30 „	39,4
2 „	— „	39,0
4 „	— „	39,1
5 „	— „	39,0

20. 7. 12. Kaninchen 294 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE (centrifugirt).



Reactionsfähigkeit des Blutes 155 am 5. Tage nach der Infection mit $^{1}/_{1000}$ mg.

Curve 8.

8 Uhr	— Min.	38,9
8 „	20 „	Inj.
8 „	40 „	39,0
8 „	55 „	39,1
9 „	10 „	39,0
9 „	35 „	39,2
9 „	50 „	39,6
10 „	— „	40,3
10 „	15 „	40,35
10 „	30 „	39,8
10 „	45 „	39,5
11 „	— „	39,4
11 „	15 „	39,3
11 „	30 „	39,6
11 „	45 „	39,3
12 „	30 „	39,4
1 „	— „	39,4
1 „	30 „	39,6
2 „	— „	39,7
4 „	— „	38,7
5 „	— „	38,9

20. 7. 12. Kaninchen 296 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 9.

8 Uhr	— Min.	38,6
8 „	25 „	Inj.
8 „	50 „	38,8
9 „	— „	38,7
9 „	20 „	38,6
9 „	40 „	38,9
10 „	— „	40,15
10 „	15 „	40,0
10 „	30 „	40,3
10 „	45 „	40,1
11 „	— „	39,5
11 „	15 „	39,6
11 „	30 „	39,5
11 „	45 „	39,2
12 „	30 „	39,3
1 „	— „	39,1
1 „	30 „	39,3
2 „	— „	39,1
4 „	— „	38,9
5 „	— „	38,7

20. 7. 12. Kaninchen 297 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser + 0,2 PT intravenös (von 5 ccm Blut).

Controle des Blutes 155 am 2. Tage nach der Infection mit $^{1}/_{1000}$ mg.

Curve 10.

9 Uhr	30 Min.	**38,9**
10 „	15 „	Inj.
10 „	30 „	38,7
10 „	45 „	38,5
11 „	— „	38,6
11 „	15 „	38,4
11 „	30 „	**39,0**
11 „	45 „	38,7
12 Uhr	— Min.	38,9
12 „	15 „	38,4
12 „	30 „	38,6
1 „	— „	38,9
1 „	30 „	38,5
2 „	— „	38,8
4 „	— „	38,6

15. 7. 12. Kaninchen 284 erhielt das Serum von 5 ccm Blut **ohne Zusatz.**

Dass das Serum dieser Thiere selbst keine giftigen Eigenschaften besass, zeigt die Controlcurve 10 vom zweiten Tage nach der Infection.

Gleich rasche Bildung der Reactionskörper sehen wir bei der Infection mit $^{1}/_{100}$ mg (Kaninchen 152 und 154). Die Reaction des Normalblutes 152 beträgt zwar etwas mehr, ca. 0,9°; dies liegt aber vielleicht daran, dass in diesem Falle die zugesetzte PBE nicht durch Centrifugiren entfernt, sondern dem Versuchsthiere mitinjicirt worden war. Die mächtige Steigerung der Reaction zeigt sich auch hier schon am 2. Tage (Curve 11 und 12). Das Optimum der Reactionsfähigkeit ist bei diesem Thiere vom 6. bis zum 8. Tage (Curve 15—18). Wie rasch jedoch diese Reactionsfähigkeit der mit diesen Dosen inficirten Thiere schwindet, zeigt der Ablauf bei Thier 154. Das Normalblut dieses Thieres zeigt mit PBE eine gewisse Reaction, ca. 1°, wie es nur ausnahmsweise angetroffen wird (Curve 19—20). Das Serum des Thieres an und für sich ist nicht giftig (Curve 21), aber bereits vom 2. Tage nach der Infection an beginnt eine

hohe Reactionsfähigkeit (Curve 22 und 23), die aber rasch, und zwar zuerst beim Serum, wieder verschwindet (Curve 26 etc.). Am 7. Tage ist schon fast nichts mehr vorhanden, ebenso am 11. Tage, und die an demselben Tage mit dem inficirten Thiere angestellte Tuberculinreaction zeigt in Uebereinstimmung mit den Uebertragungscurven, dass das Thier gegen Tuberculin unempfindlich ist (Curve 34).

Reactionsfähigkeit des Blutes 152 am 2. Tage nach der Infection mit $^1/_{100}$ mg.

Curve 11.

Uhr	Min.	
9 Uhr	— Min.	**38,7**
9 „	30 „	Inj.
9 „	45 „	39,0
10 „	— „	39,1
10 „	15 „	39,4
10 „	30 „	40,0
10 „	45 „	**40,3**
11 „	— „	40,3
11 „	15 „	40,0
11 „	30 „	40,1
11 „	45 „	39,9
12 „	— „	39,8
12 „	15 „	39,4
12 „	30 „	39,7
1 „	— „	39,4
1 „	30 „	39,6
2 „	— „	39,3
4 „	— „	39,5
5 „	— „	39,0

27. 6. 12. Kaninchen 237 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser + 0,2 PT von 5 cm Blut intravenös.

Curve 12.

Uhr	Min.	
9 Uhr	— Min.	**38,5**
9 „	30 „	Inj.
9 „	45 „	38,7
10 „	— „	38,8
10 „	15 „	39,0
10 „	30 „	39,5
10 „	45 „	39,6
11 „	— „	39,4
11 „	15 „	39,7
11 „	30 „	40,2
11 „	45 „	**40,3**
12 „	— „	40,1
12 „	15 „	40,0
12 „	30 „	39,9
1 „	— „	39,9
1 „	30 „	39,3
2 „	— „	39,2
4 „	— „	39,6
5 „	— „	38,9

27. 6. 12. Kaninchen 236 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PT.

Reaktionsfähigkeit des **Blutes 152** am 3. Tage nach der Infection mit $^1/_{100}$ mg.

Curve 13.

Uhr	Min.	
9 Uhr	— Min.	**38,9**
9 „	15 „	Inj.
9 „	45 „	39,2
10 „	— „	39,5
10 „	15 „	39,8
10 „	30 „	40,0
11 „	— „	40,0
11 „	15 „	40,3
11 „	30 „	40,1
11 „	45 „	40,2
12 „	— „	**40,4**
12 „	15 „	39,9
12 „	30 „	39,5
1 „	— „	39,8
2 „	— „	39,6
4 „	— „	39,5
5 „	— „	39,3
6 „	— „	39,1

28. 6. 12. Kaninchen 240 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser + 0,2 PT (von 5 ccm Blut) intravenös.

Curve 14.

Uhr	Min.	
9 Uhr	— Min.	**39,0**
9 „	15 „	Inj.
9 „	45 „	39,1
10 „	— „	39,0
10 „	15 „	39,6
10 „	30 „	40,0
11 „	— „	40,3
11 „	15 „	40,1
11 „	30 „	**40,4**
11 „	45 „	40,1
12 „	— „	40,0
12 „	15 „	40,2
12 „	30 „	40,1
1 „	— „	39,7
2 „	— „	39,9
4 „	— „	39,8
5 „	— „	39,6
6 „	— „	39,2

28. 6. 12. Kaninchen 239 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE (centrifugirt!).



Reactionsfähigkeit des Blutes 152 am 6. Tage nach der Infection mit $^1/_{100}$ mg.

Curve 15.

Uhr	Min.	Temp.
9 Uhr	— Min.	**38,4**
9 „	30 „	Inj.
9 „	45 „	38,6
10 „	— „	38,5
10 „	15 „	38,7
10 „	30 „	38,9
10 „	45 „	**39,0**
11 „	— „	39,0
11 „	45 „	38,3
12 „	— „	37,4
1 „	— „	36,1
1 „	15 „	36,0
1 „	30 „	35,6
2 „	— „	+

2. 7. 12. Kaninchen 245 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 6,2 PT intravenös.

Curve 16.

Uhr	Min.	Temp.
9 Uhr	— Min.	**38,3**
9 „	30 „	Inj.
9 „	45 „	38,6
10 „	— „	38,4
10 „	15 „	38,2
10 „	30 „	38,9
10 „	45 „	39,0
11 „	— „	38,9
11 „	45 „	39,3
12 „	— „	**39,9**
12 „	15 „	39,6
12 „	30 „	39,4
12 „	45 „	39,6
1 „	15 „	39,3
1 „	30 „	39,4
2 „	— „	39,2
4 „	— „	39,3
5 „	— „	39,0
6 „	— „	39,0

2. 7. 12. Kaninchen 244 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PT.

Reactionsfähigkeit des Blutes 152 am 8. Tage nach der Infection mit $^1/_{100}$ mg.

Curve 17.

Uhr	Min.	Temp.
9 Uhr	— Min.	**38,9**
9 „	30 „	Inj.
9 „	45 „	38,4
10 „	— „	38,6
10 „	15 „	38,7
10 „	30 „	39,9
10 „	45 „	39,0
11 „	— „	39,4
11 „	15 „	39,5
11 „	30 „	39,9
11 „	45 „	39,8
12 „	— „	**40,6**
12 „	30 „	40,4
1 „	— „	40,2
1 „	30 „	40,3
2 „	— „	40,4
4 „	— „	40,0
5 „	— „	39,8
6 „	— „	39,4

4. 7. 12. Kaninchen 252 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PBE intravenös.

Curve 18.

Uhr	Min.	Temp.
9 Uhr	— Min.	**38,9**
9 „	45 „	Inj.
10 „	— „	38,6
10 „	15 „	38,4
10 „	30 „	38,7
10 „	45 „	38,5
11 „	— „	39,3
11 „	15 „	39,4
11 „	30 „	39,7
11 „	45 „	39,9
12 „	— „	40,4
12 „	30 „	**40,6**
1 „	— „	40,3
1 „	30 „	40,0
2 „	— „	40,5
4 „	— „	40,2
5 „	— „	39,9
6 „	— „	39,0

4. 7. 12. Kaninchen 251 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt!

Reactionsfähigkeit des **Blutes** 154 vor der Infection.

Curve 19.

Uhr	Min.	Temp.
9 Uhr	— Min.	**38,9**
9 „	30 „	Inj.
9 „	45 „	39,0
10 „	— „	38,8
10 „	15 „	39,4
10 „	45 „	39,6
11 „	— „	39,8
11 „	15 „	40,0
11 „	30 „	**40,1**

Curve 20.

Uhr	Min.	Temp.
9 Uhr	— Min.	**39,0**
9 „	45 „	Inj.
10 „	— „	39,3
10 „	15 „	39,6
10 „	45 „	40,0
11 „	— „	40,2
11 „	15 „	**40,3**
11 „	30 „	40,0
11 „	45 „	40,1

Curve 19 (Fortsetzung).

Uhr	Min.	Temp.
11 Uhr	45 Min.	39,9
12 „	— „	39,6
12 „	15 „	39,2
12 „	30 „	39,0
1 „	— „	38,7
1 „	45 „	38,6
4 „	— „	38,9
5 „	— „	38,7
6 „	— „	38,8

5. 7. 12. Kaninchen 255 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt!

Curve 20 (Fortsetzung).

Uhr	Min.	Temp.
12 Uhr	— Min.	39,8
12 „	15 „	39,4
12 „	30 „	39,2
1 „	— „	39,4
1 „	45 „	39,0
4 „	— „	38,6
5 „	— „	38,9
6 „	— „	38,7

5. 7. 12. Kaninchen 256 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser + 0,2 PBE intravenös.

Controle: Injection des Serums 154 ohne Zusatz am 4. Tage nach der Infection mit $^1/_{100}$ mg.

Curve 21.

Uhr	Min.	Temp.
8 Uhr	15 Min.	**39,0**
9 „	— „	Inj.
9 „	15 „	38,5
9 „	30 „	38,9
9 „	45 „	39,0
10 „	— „	39,0
10 „	15 „	39,5
10 „	30 „	39,4
10 Uhr	45 Min.	39,45
11 „	— „	39,5
11 „	15 „	39,5
11 „	30 „	**39,6**
11 „	45 „	39,3
12 „	— „	39,4
12 „	30 „	39,5
1 „	30 „	39,2

11. 7. 12. Kaninchen 272 erhielt das Serum von 5 ccm Blut ohne Zusatz.

Reactionsfähigkeit des Blutes 154 am 2. Tage nach der Infection mit $^1/_{100}$ mg.

Curve 22.

Uhr	Min.	Temp.
11 Uhr	— Min.	**39,0**
11 „	45 „	Inj.
12 „	— „	39,1
12 „	15 „	39,6
12 „	30 „	39,6
12 „	45 „	39,7
1 „	— „	39,4
1 „	15 „	39,5
1 „	30 „	39,8
1 „	45 „	39,6
2 „	— „	39,8
3 „	— „	**41,0**
4 „	— „	40,5
4 „	30 „	40,3
5 „	— „	40,0
6 „	— „	39,6
6 „	30 „	39,4

9. 7. 12. Kaninchen 265 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt!

Curve 23.

Uhr	Min.	Temp.
11 Uhr	— Min.	**39,0**
11 „	45 „	Inj.
12 „	— „	38,9
12 „	15 „	39,3
12 „	30 „	39,6
12 „	45 „	39,5
1 „	— „	39,8
1 „	15 „	39,6
1 „	30 „	39,7
1 „	45 „	39,5
2 „	— „	39,8
3 „	— „	**40,7**
4 „	— „	40,0
4 „	30 „	39,9
5 „	— „	39,6
6 „	— „	39,3

9. 7. 12. Kaninchen 266 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PBE intravenös.

Reactionsfähigkeit des Blutes 154 am 3. Tage nach der Infection mit $^1/_{100}$ mg.

Curve 24.

Uhr	Min.	Temp.
8 Uhr	30 Min.	**38,5**
8 „	45 „	Inj.
9 „	15 „	39,4
9 „	30 „	39,6
9 „	45 „	**40,3**
10 „	— „	40,2
10 „	15 „	40,3
10 „	45 „	39,7
11 „	15 „	39,4

Curve 25.

Uhr	Min.	Temp.
8 Uhr	30 Min.	**38,9**
9 „	— „	Inj.
9 „	15 „	38,8
9 „	30 „	39,5
9 „	45 „	39,8
10 „	— „	40,2
10 „	15 „	**40,4**
10 „	45 „	40,1
11 „	15 „	40,3

Curve 24 (Fortsetzung).

11 Uhr	30 Min.	39,4
11 „	45 „	39,6
12 „	— „	39,4
12 „	30 „	39,3
1 „	— „	39,2
1 „	30 „	39,3
2 „	— „	39,4
4 „	— „	39,1
5 „	— „	39,4
6 „	— „	39,0

10. 7. 12. Kaninchen 269 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 25 (Fortsetzung).

11 Uhr	30 Min.	40,0
11 „	45 „	39,9
12 „	— „	39,8
12 „	30 „	39,5
1 „	— „	39,6
1 „	30 „	39,3
2 „	— „	39,4
4 „	— „	39,7
5 „	— „	39,3
6 „	— „	39,0

10. 7. 12. Kaninchen 271 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser mit 0,2 PT intravenös.

Reactionsfähigkeit des Blutes 154 am 4. Tage nach der Infection mit $^1/_{100}$ mg.

Curve 26.

9 Uhr	— Min.	**38,4**
9 „	30 „	Inj.
9 „	45 „	39,1
10 „	15 „	39,2
10 „	30 „	39,4
10 „	45 „	39,5
11 „	— „	39,3
11 „	15 „	39,1
11 „	30 „	39,4
11 „	45 „	**39,8**
12 „	— „	39,6
12 „	30 „	39,4
1 „	— „	39,2
1 „	30 „	39,4
2 „	— „	39,2
4 „	— „	39,3
5 „	— „	38,8

12. 7. 12. Kaninchen 273 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PBE centrifugirt!

Curve 27.

9 Uhr	— Min.	**38,6**
9 „	30 „	Inj.
9 „	45 „	38,9
10 „	15 „	39,2
10 „	30 „	39,4
10 „	45 „	39,3
11 „	— „	39,2
11 „	15 „	39,7
11 „	30 „	39,5
11 „	45 „	40,1
12 „	— „	40,2
12 „	30 „	**40,4**
1 „	— „	40,0
1 „	30 „	39,9
2 „	— „	39,6
3 „	— „	38,9
4 „	— „	38,7

12. 7. 12. Kaninchen 274 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt!

Reactionsfähigkeit des Blutes 154 am 5. Tage nach der Infection mit $^1/_{100}$ mg.

Curve 28.

9 Uhr	— Min.	**38,9**
9 „	30 „	Inj.
10 „	15 „	38,8
10 „	30 „	38,7
10 „	45 „	39,0
11 „	— „	39,0
11 „	15 „	39,2
11 „	30 „	39,5
11 „	45 „	**39,7**
12 „	— „	39,2
12 „	30 „	39,2
1 „	— „	39,0
1 „	30 „	39,3
2 „	— „	38,9
4 „	— „	38,9
5 „	— „	38,6

12. 7. 12. Kaninchen 277 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 29.

9 Uhr	— Min.	**39,0**
9 „	30 „	Inj.
10 „	— „	38,6
10 „	15 „	39,3
10 „	30 „	39,5
10 „	45 „	39,5
11 „	— „	39,4
11 „	15 „	39,6
11 „	30 „	39,3
11 „	45 „	39,3
12 „	— „	39,2
12 „	30 „	39,4
1 „	— „	39,6
1 „	30 „	**39,7**
2 „	— „	39,4
4 „	— „	39,0
5 „	— „	38,6

12. 7. 12. Kaninchen 278 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.



Reactionsfähigkeit des Blutes 154 am 7. Tage nach der Infection mit $^{1}/_{100}$ mg.

Curve 30.

Uhr	Min.	
9	30	**38,5**
10	20	Inj.
10	30	38,6
10	45	38,3
11	—	38,4
11	15	38,5
11	30	38,4
11	45	38,4
12	—	38,5
12	15	38,7
12	30	38,8
1	—	38,5
1	30	**39,9**
2	—	38,6
4	—	38,9

15. 7. 12. Kaninchen 282 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 31.

Uhr	Min.	
9	30	**38,6**
10	20	Inj.
10	30	38,4
10	45	38,6
11	—	38,8
11	15	38,7
11	30	38,5
11	45	**38,9**
12	—	38,6
12	15	38,8
12	30	38,7
1	—	38,5
1	30	38,7
2	—	38,6
4	—	38,4

15. 7. 12. Kaninchen 283 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT.

Reactionsfähigkeit des Blutes 154 am 11. Tage nach der Infection mit $^{1}/_{100}$ mg.

Curve 32.

Uhr	Min.	
8	45	**38,9**
9	30	Inj.
9	45	39,0
10	—	39,0
10	15	39,0
10	30	39,4
10	45	39,2
11	—	39,3
11	15	**39,5**
11	30	39,3
11	45	39,0
12	—	39,1
12	15	39,3
12	30	39,1
1	—	39,3
1	30	39,4
1	45	39,2
4	—	39,1
5	—	38,7
6	—	38,9

18. 7. 12. Kaninchen 292 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt.

Curve 33.

Uhr	Min.	
8	45	**39,0**
9	30	Inj.
10	—	39,1
10	15	39,1
10	30	39,5
10	45	39,7
11	—	**39,8**
11	15	39,4
11	30	39,3
11	45	39,6
12	—	39,4
12	15	39,2
12	30	38,9
1	—	38,9
1	30	38,9
1	45	39,0
4	—	39,2
5	—	39,0
6	—	38,7

18. 7. 12. Kaninchen 293 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut + 0,2 PBE.

Controle: Reaction des Thieres 154 auf eine Injection von 0,15 PT am 11. Tage nach der Infection mit $^{1}/_{100}$ mg.

Curve 34.

Uhr	Min.	
12	—	39,2
12	30	39,3
1	45	39,2
4	—	39,3
5	—	39,2
6	—	39,0

b) Mittlere Dosen (1 mg).

Ganz anders verhalten sich die Thiere dieser Gruppe. Weder mit PBE noch mit PT giebt das Blut des Thieres 150 in den ersten 10 Tagen eine nennenswerthe Reaction (Curve 35—40). Erst am 14. Tage be-



ginnen die Blutkörperchen einigermaassen zu reagiren (Curve 41 1,2 ° Temperaturerhöhung); das Serum ist auch hier noch indifferent (Curve 42).

Reactionsfähigkeit des **Blutes 150** am 2. Tage nach der Infection mit 1 mg.

Curve 35.

Uhr	Min.	
9 Uhr	15 Min.	39,6
9 „	30 „	Inj.
10 „	30 „	39,3
10 „	45 „	39,7
11 „	— „	39,8
11 „	15 „	39,8
11 „	30 „	39,9
11 „	45 „	39,9
12 „	— „	39,9
12 „	30 „	39,8
1 „	— „	39,5
1 „	30 „	39,2
2 „	— „	39,1
4 „	— „	39,0
5 „	— „	39,9
6 „	— „	39,7
7 „	— „	39,6

6. 6. 12. Kaninchen 190 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt!

Curve 36.

Uhr	Min.	
9 Uhr	30 Min.	38,5
9 „	45 „	Inj.
10 „	— „	38,7
10 „	15 „	38,5
10 „	30 „	38.8
10 „	45 „	38,7
11 „	— „	38,9
11 „	15 „	39,0
11 „	30 „	39,1
11 „	45 „	39,2
12 „	— „	39,3
12 „	30 „	39,3
1 „	— „	39,0
1 „	30 „	39,2
2 „	— „	39,4
4 „	— „	39,7
5 „	— „	39,5
6 „	— „	39,3
7 „	— „	39,0

6. 6. 12. Kaninchen 195 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt!

Curve 37.

Uhr	Min.	
9 Uhr	— Min.	38,8
9 „	15 „	Inj.
9 „	45 „	38,8
10 „	— „	38,7
10 „	15 „	38,9
10 „	30 „	38,9
10 „	45 „	39,0
11 „	— „	39,1
11 „	15 „	39,2
11 „	30 „	39,3
11 „	45 „	39,4
12 „	— „	39,4
12 „	30 „	39,5
1 „	— „	39,3
1 „	30 „	39,1
2 „	— „	39,0
4 „	— „	39,3
5 „	— „	39,2
6 „	— „	39,0
7 „	— „	38,9

6. 6. 12. Kaninchen 192 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 38.

Uhr	Min.	
9 Uhr	15 Min.	39,0
9 „	30 „	Inj.
10 „	— „	39,0
10 „	15 „	39,1
10 „	30 „	39,0
10 „	45 „	39,1
11 „	15 „	39,2
11 „	30 „	39.3
11 „	45 „	39,5
12 „	— „	39,6
12 „	30 „	39,3
1 „	— „	39.4
1 „	30 „	39,2
2 „	— „	39,2
4 „	— „	39,5
5 „	— „	39,5
6 „	— „	39,5
7 „	— „	39,1

6. 6. 12. Kaninchen 193 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Reactionsfähigkeit des Blutes 150 am 10. Tage nach der Infection mit 1 mg.

Curve 39.

Uhr	Min.	
9 Uhr	— Min.	38,8
9 „	15 „	Inj.
9 „	30 „	38,5
9 „	45 „	38,7
10 „	— „	38,7
10 „	15 „	38,6
10 „	30 „	39,2

Curve 40.

Uhr	Min.	
9 Uhr	15 Min.	39,0
9 „	30 „	38,5
9 „	45 „	38,7
10 „	— „	38,9
10 „	15 „	38,8
10 „	30 „	39,1
10 „	45 „	39,4



Curve 39 (Fortsetzung).

Uhr	Min.	Temp.
10 Uhr	45 Min.	39,2
11 „	— „	39,3
11 „	15 „	39,4
11 „	30 „	39,4
11 „	45 „	39,6
12 „	— „	39,7
12 „	15 „	39,5
12 „	30 „	39,6
1 „	— „	39,7
1 „	30 „	39,5
2 „	— „	39,3
4 „	— „	39,0
5 „	— „	39,0
6 „	— „	39,0
7 „	— „	39,1
7 „	30 „	39,2

14. 6. 12. Kaninchen 205 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt!

Curve 40 (Fortsetzung).

Uhr	Min.	Temp.
11 Uhr	— Min.	39,5
11 „	15 „	39,5
11 „	30 „	39,4
11 „	45 „	39,6
12 „	— „	39,5
12 „	15 „	39,7
12 „	30 „	39,8
1 „	— „	39,6
1 „	30 „	39,4
2 „	— „	39,8
4 „	— „	39,6
5 „	— „	39,3
6 „	— „	39,2
7 „	— „	39,4
7 „	30 „	39,3

14. 6. 12. Kaninchen 206 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PBE.

Reactionsfähigkeit des Blutes 150 am 14. Tage nach der Infection mit 1 mg.

Curve 41.

Uhr	Min.	Temp.
9 Uhr	30 Min.	38,5
9 „	35 „	Inj.
9 „	45 „	38,8
10 „	— „	38,9
10 „	15 „	39,6
10 „	30 „	39,7
10 „	45 „	39,7
11 „	— „	39,6
11 „	15 „	39,5
11 „	30 „	39,4
11 „	45 „	39,3
12 „	— „	39,5
12 „	15 „	39,3
12 „	30 „	39,1
12 „	45 „	39,0
1 „	30 „	39,0
2 „	— „	39,1
4 „	— „	39,0
5 „	— „	39,1
6 „	— „	38,9

18. 6. 12. Kaninchen 216 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 42.

Uhr	Min.	Temp.
9 Uhr	15 Min.	38,9
9 „	30 „	Inj.
9 „	45 „	38,9
10 „	— „	38,8
10 „	15 „	39,0
10 „	30 „	39,1
10 „	45 „	39,2
11 „	— „	39,3
11 „	15 „	39,5
11 „	30 „	39,5
11 „	45 „	39,6
12 „	— „	39,2
12 „	15 „	39,4
12 „	30 „	39,7
1 „	— „	39,4
1 „	30 „	39,2
2 „	— „	39,1
4 „	— „	39,2
5 „	— „	39,0
9 „	— „	39,0

18. 6. 12. Kaninchen 215 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Ganz gleich verhielt sich Thier 151, ebenfalls mit 1 mg intravenös inficirt (Curven nicht aufgenommen).

Bei der Prüfung am 2., 3., 4., 5. Tage zeigte sich gar keine Reaction (Temperaturerhöhungen von etwa 0,8 °). Am 11. Tage dagegen plötzlich starke Reactionsfähigkeit (von 38,4 ° bis auf 40,6 °), ebenso am 18. Tage (38,6—40,5, das Waschwasser sogar von 38,9 auf 41,5).

Die Fortsetzung zeigt uns das Thier 16. Das Normalblut + PBE gibt keine Reaction, ebenso wenig das Blut vom 6. Tage nach der Infection. Am 15. Tage aber ist die Reactionsfähigkeit unverkennbar und sie hält sich von da an auf der Höhe bis etwa zum 42. Tage, doch reagirt das Serum schon wesentlich schwächer als die Blutkörperchen. Von da ab wird die Reaction geringer und ist am 62. Tage fast ver-



schwunden (Curve 48—51). Bei der Section dieses Thieres fanden sich tuberculöse Herde in Leber, Milz und Lunge.

Reactionsfähigkeit des **Blutes 16** vor der Infection.

Curve 43.

Zeit	Temp.	Zeit	Temp.
10 Uhr — Min.	38,6	12 Uhr — Min.	38,6
10 „ 25 „	Inj.	12 „ 15 „	38,8
10 „ 40 „	38,0	12 „ 30 „	38,6
10 „ 50 „	38,2	1 „ — „	38,7
11 „ — „	37,6	1 „ 30 „	38,7
11 „ 15 „	38,5	2 „ — „	38,7
11 „ 30 „	38,6	2 „ 30 „	38,8
11 „ 45 „	38,55	3 „ 30 „	38,7

8. 5. 12. Kaninchen 165 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt.

Reactionsfähigkeit des Blutes 16 am 6. Tage nach der Infection mit 1 mg.

Curve 44.

Zeit	Temp.	Zeit	Temp.
10 Uhr 30 Min.	39,4	1 Uhr — Min.	39,4
10 „ 45 „	Inj.	1 „ 30 „	39,5
11 „ — „	38,8	2 „ — „	39,6
11 „ 15 „	39,3	3 „ — „	39,5
11 „ 45 „	39,3	4 „ — „	39,5
12 „ — „	39,2	5 „ — „	39,3
12 „ 15 „	39,2	6 „ — „	39,4
12 „ 30 „	39,4		

22. 5. 12. Kaninchen 176 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT.

Reactionsfähigkeit des Blutes 16 am 15. Tage nach der Infection mit 1 mg.

Curve 45.

Zeit	Temp.	Zeit	Temp.
9 Uhr 15 Min.	38,4	12 Uhr — Min.	39,5
9 „ 20 „	Inj.	12 „ 30 „	39,7
9 „ 45 „	38,5	1 „ — „	39,8
10 „ — „	38,7	1 „ 30 „	39,8
10 „ 15 „	38,7	2 „ — „	39,5
10 „ 45 „	39,3	4 „ — „	39,3
11 „ — „	39,5	5 „ — „	39,1
11 „ 15 „	39,6	6 „ — „	38,6
11 „ 30 „	39,9		

30. 5. 12. Kaninchen 182 erhielt 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Reactionsfähigkeit des Blutes 16 am 42. Tage nach der Infection mit 1 mg.

Curve 46.		Curve 47.	
10 Uhr — Min.	38,2	10 Uhr — Min.	38,9
10 „ 45 „	Inj.	10 „ 45 „	Inj.
11 „ 45 „	39,4	11 „ 30 „	38,8
12 „ — „	40,2	12 „ — „	39,3
12 „ 15 „	39,9	12 „ 15 „	39,2
12 „ 30 „	40,0	12 „ 30 „	39,4
12 „ 45 „	40,0	12 „ 45 „	39,4
1 „ — „	39,6	1 „ — „	39,5
1 „ 30 „	39,4	1 „ 30 „	39,4
2 „ — „	39,2	2 „ — „	39,2
4 „ — „	39,6	4 „ — „	39,3
5 „ — „	39,0	5 „ — „	39,2
6 „ — „	38,8	6 „ — „	39,0

26. 6. 12. Kaninchen 231 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

26. 6. 12. Kaninchen 230 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.



Reactionsfähigkeit des Blutes 16 am 62. Tage nach der Infektion mit 1 mg.

Curve 48.

9 Uhr	30 Min.	38,9
10 „	30 „	Inj.
10 „	45 „	38,5
11 „	— „	38,6
11 „	15 „	39.0
11 „	45 „	39,1
12 „	— „	39,2
12 „	15 „	39,6
12 „	45 „	39,4
1 „	— „	39,2
1 „	15 „	39,4
1 „	45 „	39,2
4 „	— „	39,3
5 „	— „	39,0
6 „	— „	38,9

17. 7. 12. Kaninchen 289 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 49.

9 Uhr	30 Min.	38,7
10 „	30 „	Inj.
10 „	45 „	38,6
11 „	— „	38,8
11 „	15 „	38,4
11 „	45 „	38,5
12 „	— „	39,3
12 „	15 „	39,4
12 „	45 „	39,6
1 „	15 „	39,5
1 „	45 „	39.6
4 „	— „	39,4
5 „	— „	39,1
6 „	— „	39,0

17. 7. 12. Kaninchen 288 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 50.

9 Uhr	45 Min.	38,6
10 „	30 „	Inj.
10 „	45 „	38,3
11 „	— „	38,4
11 „	30 „	38,9
11 „	45 „	39,2
12 „	— „	39,4
12 „	30 „	39,5
12 „	45 „	39,6
1 „	15 „	39,4
1 „	45 „	39,1
4 „	— „	39,0
5 „	— „	38,7
6 „	— „	38,9

17. 7. 12. Kaninchen 291 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt.

Curve 51.

9 Uhr	30 Min.	38,4
10 „	30 „	Inj.
19 „	45 „	38,8
11 „	— „	38,6
11 „	15 „	38,5
11 „	45 „	39,0
12 „	— „	39,5
12 „	15 „	38,6
12 „	45 „	38,9
1 „	15 „	38,7
1 „	45 „	38,5
4 „	— „	38,4
5 „	— „	38,8
6 „	— „	38,7

17. 7. 12. Kaninchen 290 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt.

c) **Grosse Dosen** (5 mg; 1 cg).

Wieder anders ist nun das Verhalten der Thiere, wenn sie mit grossen Dosen inficirt werden.

Es ist schon längst bekannt, dass man durch intravenöse Injection grosser Mengen Tuberkelbacillen die Thiere sozusagen vergiften kann. Die mit solchen Dosen intravenös inficirten Thiere werden kachektisch und sterben innerhalb 3 Wochen[1]).

1) Vergl. Oehlecker, Tuberkulosearbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. 1907. H. 6 u. 7. Auch Vagedes, Zeitschr. f. Hyg., 1898, S. 276, fand die 3.—4. Woche kritisch für seine Thiere, die er mit 1—10 mg intravenös inficirte. Was für unsere Versuche bemerkenswerth ist, dass er bei der Temperaturbeobachtung seiner mit genannten Dosen inficirten Thiere eine ganz plötzliche Steigerung der Temperatur am Infectionstage (bis 40,4) sah. Dann fiel sie wieder zur Norm. In der 2. Woche begann dann ein unregelmässiges Fieber, das dann bis zum Ende der 3. oder 4. Woche anhielt. Starben die Thiere nicht in dieser Zeit, dann wich auch wieder das Fieber; nur ab und zu stellte sich eine kleine Temperatursteigerung ein.



Das Thier 153 wurde nun von uns mit 5 mg Perlsuchtbacillen intravenös inficirt. Schon vor der Infection besass sein Blut die Eigenschaft, mit PBE eine starke Reaction auszulösen (Curve 52 und 53). Wir versetzten am 2. Tage das Serum sowohl wie auch die Blutkörperchen des Thieres in den üblichen Mengen mit PBE. Auf die Injection des Serums

Reactionsfähigkeit des **Blutes 153** vor der Infection

Curve 52.

Uhr	Min.	
9 Uhr	— Min.	38,6
9 „	30 „	Inj.
9 „	45 „	38,4
10 „	— „	39,0
10 „	15 „	39,5
10 „	30 „	39,7
11 „	— „	39,9
11 „	15 „	39,7
11 „	30 „	39,3
11 „	45 „	39,4
12 „	— „	39,5
12 „	15 „	39,4
12 „	30 „	39,5
1 „	— „	39,0
1 „	45 „	38,7
4 „	— „	38,9
5 „	— „	38,6
6 „	— „	38,8

5. 7. 12. Kaninchen 249 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt.

Curve 53.

Uhr	Min.	
9 Uhr	— Min.	38,7
9 „	30 „	Inj.
9 „	45 „	38,7
10 „	— „	39,1
10 „	15 „	39,4
10 „	45 „	39,9
11 „	— „	40,1
11 „	15 „	40,2
11 „	30 „	40,3
11 „	45 „	40,1
12 „	— „	39,9
12 „	15 „	39,6
12 „	30 „	39,7
1 „	— „	39,3
1 „	45 „	39,0
4 „	— „	39,2
5 „	— „	39,0
6 „	— „	38,9

5. 7. 12. Kaninchen 254 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PBE.

Reactionsfähigkeit des Blutes 153 am 2. Tage nach der Infection mit 5 mg.

Curve 54.

Uhr	Min.	
11 Uhr	— Min.	38,5
11 „	30 „	Inj.
12 „	— „	38,7
12 „	15 „	39,5
12 „	30 „	40,0
12 „	45 „	39,9
1 „	— „	39,8
1 „	15 „	39,9
1 „	30 „	39,6
1 „	45 „	39,3
2 „	— „	39,9
3 „	— „	40,9
4 „	— „	40,3
4 „	30 „	40,0
5 „	— „	40,1
6 „	— „	39,8
6 „	30 „	39,3

9. 7. 12. Kaninchen 263 erhält das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt!

Curve 55.

Uhr	Min.	
11 Uhr	— Min.	38,7
11 „	30 „	Inj.
12 „	— „	38,9
12 „	15 „	39,4
12 „	30 „	39,8
12 „	45 „	40,0
1 „	— „	40,3
1 „	15 „	40,1
1 „	30 „	40,3
1 „	45 „	40,1
2 „	— „	40,1
3 „	— „	40,6
4 „	— „	40,3
4 „	30 „	40,0
5 „	— „	39,8
6 „	— „	39,2

9. 7. 12. Kaninchen 264 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PBE.

und des Waschwassers erfolgte nun beide Male eine sehr starke Reaction von über 2°. Dies Verhalten war recht verwunderlich, nachdem wir bei den Dosen von 1 mg festgestellt hatten, dass sich in den ersten Tagen keine Reactionskörper nachweisen liessen. Wir nahmen deshalb am 3. Tage nach der Infection dem Thier 153 5 ccm Blut ab und prüften das Serum ohne Zusatz von Tuberculin. Dabei stellte sich heraus, dass

dieses Serum stark giftige Eigenschaften gewonnen hatte, denn es verursachte bei dem Thier 267 eine Temperatursteigerung von 38,6 auf 40,2 (Curve 56). Bei der Wiederholung dieses Versuches gelang es uns noch einmal, durch intravenöse Injection von 1 cg PB ein ähnlich wirkendes Serum zu erzeugen. Das Thier 369 reagirte auf die Einspritzung mit starkem

Controle: Giftwirkung des Blutes 153 **ohne Tuberculinzusatz** am 3. Tage nach der Infection mit 5 mg.

Curve 56.

Uhr		Min.		Temp.	Uhr		Min.		Temp.
8	Uhr	45	Min.	38,6	11	Uhr	30	Min.	39,8
				Inj.	11	„	45	„	39,5
9	„	—	„	38,8	12	„	—	„	39,7
9	„	15	„	39,2	12	„	30	„	39,4
9	„	30	„	39,8	1	„	—	„	39,3
9	„	45	„	39,7	1	„	30	„	39,4
10	„	—	„	39,8	2	„	—	„	39,3
10	„	15	„	39,9	4	„	—	„	39,6
10	„	45	„	40,2	5	„	—	„	39,2
11	„	15	„	39,7	6	„	—	„	38,9

10. 7. 12. Kaninchen 267 erhielt das Serum von 5 ccm Blut ohne Tuberculinzusatz.

Temperaturabfall und konnte nur durch künstliche Athmung am Leben erhalten werden (Curve 57). Ein anderes Mal gelang es uns aber nicht, denselben Effect zu erzielen (Curve 58). Sehr bemerkenswerth ist aber der Ausfall des gleichen Versuchs bei einer 3. Wiederholung. Wir inficirten am 20. 5. 13 ein normales Kaninchen mit 1 cg Perlsuchtcultur intravenös, nachdem wir ihm 5 ccm Blut abgenommen und das Serum, wie üblich,

Giftwirkung des Blutes 167 u. 168 am 2. Tage nach der Infection mit 1 cg.

Curve 57.					Curve 58.				
10	Uhr	15	Min.	38,7	10	Uhr	15	Min.	38,9
10	„	30	„	Inj.	10	„	30	„	Inj.
10	„	45	„	38,8	10	„	45	„	38,7
11	„	—	„	37,0	11	„	—	„	38,3
11	„	15	„	36,4	11	„	15	„	38,2
11	„	30	„	37,1	11	„	30	„	38,5
11	„	45	„	37,5	11	„	45	„	39,0
12	„	—	„	37,8	12	„	—	„	38,85
12	„	15	„	37,7	12	„	15	„	38,4
12	„	30	„	38,8	12	„	30	„	38,4
1	„	—	„	38,2	12	„	45	„	38,6
1	„	45	„	38,6	1	„	—	„	38,4
2	„	—	„	38,5	1	„	30	„	38,5
2	„	30	„	38,7	2	„	—	„	38,6
3	„	—	„	38,4	5	„	—	„	38,8
5	„	30	„	39,0	5	„	30	„	38,4

22. 1. 13. Kaninchen 369 erhielt das Serum von 10 ccm Blut intravenös ohne Tuberculinzusatz.

6. 2. 13. Kaninchen 371 erhielt das Serum von 10 ccm Blut intravenös ohne Tuberculinzusatz.

mit 0,2 gewaschener PBE versetzt hatten. Am andern Tage, 13 Stunden nach der Infection, wurde das frisch inficirte Thier entblutet und drei normalen Kaninchen je 5 ccm Serum injicirt. Zwei von diesen Thieren starben acut unter Krämpfen wenige Minuten nach der Injection. Der Sectionsbefund dieser beiden Thiere war vollkommen negativ, eine Embolie von Luft oder Gerinnsel liess sich nicht nachweisen. Das Herz wurde



im Zusammenhang mit den Lungen herausgenommen und unter Wasser geöffnet. Die Art. pulmonalis war zur halben Rundung gefüllt, Thromben fanden sich nicht. Auch Lungenstarre bestand nicht. Dieser übereinstimmende Befund bei beiden Thieren berechtigt wohl zu dem Schluss, dass sie einer Toxinwirkung erlegen sind. Das dritte Thier, das mit der gleichen Dosis gespritzt wurde, bekam nur eine Temperatursteigerung gm 1°, wurde aber doch beträchtlich krank (Curve 59). Eine befriedigende Erklärung für diesen verschiedenen Ausfall desselben Versuchs, wie auch eine Erklärung dafür, dass das inficirte Thier nicht selbst acut zu Grunde uing, obwohl solche beträchtliche Giftmengen in seinem Serum kreisten, vermögen wir nicht zu geben. Das mit PBE versetzte Normalserum des Thieres vermochte in diesem Falle nicht die Spur einer Reaction hervorzurufen (Curve 60).

Giftwirkung des **Blutes 170** 13 Stunden nach der Infection mit 1 cg.

Curve 59.

Uhr	Min.	Temp.	Uhr	Min.	Temp.
11 Uhr	15 Min.	38,4	2 Uhr	— Min.	38,9
11 „	30 „	Inj.	2 „	30 „	39,4
11 „	45 „	38,9	2 „	45 „	39,4
12 „	— „	39,05	3 „	— „	38,9
12 „	15 „	39,1	3 „	15 „	38,8
12 „	30 „	39,3	3 „	30 „	38,7
12 „	45 „	39,3	3 „	45 „	38,8
1 „	— „	39,3	4 „	30 „	38,8
1 „	15 „	39,1	6 „	— „	39,0
1 „	30 „	39,1	6 „	45 „	38,8
1 „	45 „	38,9			

21. 5. 13. Kaninchen 385 erhielt das Serum von 10 ccm Blut intravenös ohne Tuberculinzusatz.

Reactionsfähigkeit des Blutes 170 vor der Infection.

Curve 60.

Uhr	Min.	Temp.	Uhr	Min.	Temp.
10 Uhr	45 Min.	39,3	1 Uhr	30 Min.	39,4
11 „	— „	Inj.	1 „	45 „	39,6
11 „	15 „	39,0	2 „	— „	39,4
11 „	30 „	39,2	2 „	15 „	39,5
11 „	45 „	39,6	2 „	45 „	39,3
12 „	— „	39,4	3 „	— „	39,4
12 „	15 „	39,3	3 „	30 „	39,3
12 „	30 „	39,6	4 „	30 „	39,1
12 „	45 „	39,5	6 „	— „	38,9
1 „	— „	39,3	6 „	45 „	38,8
1 „	15 „	39,4			

21. 5. 13. Kaninchen 384 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt.

Zusammenfassend wollen wir jetzt noch einmal darauf hinweisen, wie verschieden der Reactionsablauf sich gestaltete, je nachdem die Thiere mit kleiner, mittlerer oder grösster Dosis intravenös inficirt wurden. Die Dosen von $^1/_{1000}$ und $^1/_{100}$ mg unserer Perlsuchtbacillenreinkultur, die bei unseren Kaninchen keine Tuberculose hervorzurufen im Stande waren, riefen in dem inficirten Thiere schon in den allerersten Tagen eine mächtige Ueberproduction von Reactionskörpern hervor. Ebenso rasch verschwanden diese letzteren auch wieder, so dass nach ca. 14 Tagen nichts mehr von ihnen zu finden war. Ob diese Körper bei der Ver-

hinderung der tuberculösen Erkrankung eine Rolle spielen, wagen wir nicht zu entscheiden.

Gaben wir den Thieren mittlere Dosen, die zur Erkrankung führten (1 mg), so sahen wir in den ersten Tagen nach der Infection nichts von einem solchen Auftrefen der Reactionskörper; es hatte vielmehr den Anschein, als wenn das eingedrungene Virus und die Antikörper sich gerade gegenseitig absättigten, sodass das Thier sich scheinbar vollkommen normal verhielt. Erst später, nach ca. 14 Tagen, erscheinen diese Antikörper in reichlicher Menge und gestatten uns, die Reaction auszulösen. Sobald sich aber die Tuberculose fest etablirt hat, sinkt das Antikörperniveau im Blut wieder. Dass in diesem Zeitpunkt die Originaltuberculinprobe am tuberculösen Thier noch positiv ausfällt, unsere Blutreaction aber nicht mehr, liegt vielleicht daran, dass wir mit den 5 ccm Blut nur einen äusserst geringen Theil des tuberculösen Thieres einspritzen, sodass die Reaction nur positiv werden kann, wenn sehr grosse Mengen Antikörper im Blute kreisen. Es lässt die Thatsache, dass auch Thiere, die bereits an einer ziemlich ausgedehnten Tuberculose erkrankt sind (und deren Blut, wie wir gesehen haben, nun keine Reaction mehr auslöst), die üblichen Tuberculinreactionen noch geben, aber doch daran denken, dass hierfür vielleicht sessile Receptoren der Zellen verantwortlich sind.

Die Giftwirkung des Serums von Thieren, die mit sehr grossen Dosen intravenös inficirt werden, glauben wir damit erklären zu können, dass die Tuberkelbacillen von den Körpersäften abgebaut werden und dadurch giftige Substanzen frei wurden.

Das Verhalten der Thiere gegen kleinste und gegen grösste Dosen lässt nur den Schluss zu, dass diese abbauenden Substanzen einen Bestandtheil des normalen Körpers bilden, dass ihre Bildungsstätte sich irgendwo in normalen Organen befinden muss und nicht an das Vorhandensein von tuberculösen Herden gebunden ist.

II. Subcutane Infection.

Auch in dieser Versuchsreihe inficirten wir die Thiere mit verschiedenen Dosen unserer Perlsuchtcultur, und zwar in der ersten Abtheilung mit kleinsten Mengen, die erfahrungsgemäss nicht zur tuberculösen Erkrankung der Kaninchen führten ($^1/_{100}$ und 1,0 mg). Eine letzte Serie inficirten wir dann mit einer sicher krank machenden Dosis (1,0 cg subcutan).

Wie wir schon oben kurz bemerkten, gingen wir nun bei diesen Versuchen in anderer Weise vor, als bei den Versuchen der Abtheilung I. Wir inficirten am gleichen Tage mit der gleichen Dosis eine Reihe von Thieren. In Abständen von ca. 8 Tagen töteten wir alsdann diese Thiere und untersuchten dann nicht nur Blutkörperchen und Serum, sondern auch die blutbereitenden Organe auf ihren Gehalt an Reactionskörpern. Es bot uns das den grossen Vortheil, dass wir den Ausfall der jeweiligen Reaction mit dem Sectionsbefunde vergleichen konnten.

Die Technik war folgendermaassen: Die Milz wurde möglichst steril entnommen, mit steriler Scheere in kleinste Stücke zerschnitten und zerquetscht, in 3—4 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung verrieben



und in einem Centrifugengläschen mit 0,2 PT versetzt. Desgleichen verfuhren wir mit dem Knochenmark, das wir mit ausgeglühter Pincette aus einem Femur herauszogen. Die Gemische setzten wir für 1—2 Stunden in den Brutschrank, bewahrten sie dann bis zum nächsten Morgen im Eisschrank auf und injicirten nach kräftigem Centrifugiren das klare gelbliche Waschwasser einem normalen Kaninchen. Selbstverständlich musste vor der Beurtheilung einer etwa einsetzenden Reaction sicher eine Giftwirkung des normalen Milz- oder Knochenmarksextractes ausgeschlossen werden. Zu diesem Zwecke injicirten wir mehrfach das gleicherweise hergestellte Waschwasser von normaler Milz und Knochenmark mit und ohne PT-Zusatz. Nur mit Milz und Knochenmark eines einzigen Thieres erhielten wir dabei Reactionen, alle anderen Versuche hatten ein negatives Ergebniss (s. Curven 61—67), so dass wir wohl zu dem Schluss berechtigt sind, dass bei diesem einen Thier specielle Ursachen vorlagen.

Reactionsfähigkeit von Normalmilz I mit und ohne PT.

Curve 61.

9 Uhr	15 Min.	38,05
9 „	30 „	Inj.
9 „	45 „	38,0
10 „	— „	38,85
10 „	15 „	38,55
10 „	30 „	37,3
10 „	45 „	37,3
11 „	— „	37,6
11 „	15 „	37,4
11 „	30 „	37,5
11 „	45 „	37,4
12 „	— „	37,5
1 „	15 „	37,6
1 „	30 „	37,9
1 „	45 „	38,0
2 „	— „	38,0

15. 10. 12. Kaninchen 307 erhielt das Waschwasser der Milz I intravenös.

Curve 62.

9 Uhr	15 Min.	38,0
9 „	30 „	Inj.
9 „	45 „	38,4
10 „	— „	38,0
10 „	15 „	38,1
10 „	30 „	38,5
10 „	45 „	37,9
11 „	— „	36,3
11 „	15 „	37,4
11 „	30 „	37,6
11 „	45 „	37,35
1 „	15 „	37,7
1 „	30 „	37,9
1 „	45 „	37,9
2 „	— „	37,9

15. 10. 12. Kaninchen 309 erhielt das Waschwasser der Milz I mit 0,2 PT intravenös.

Reactionsfähigkeit von Normalknochenmark I mit und ohne PT.

Curve 63.

9 Uhr	15 Min.	37,5
9 „	30 „	Inj.
9 „	45 „	38,7
10 „	— „	38,5
10 „	15 „	38,25
10 „	30 „	38,2
10 „	45 „	38,0
11 „	— „	38,1
11 „	15 „	37,8
11 „	30 „	38,0
11 „	45 „	37,9
1 „	15 „	37,4
1 „	30 „	37,2
1 „	45 „	37,4
2 „	— „	37,5

15. 10. 12. Kaninchen 306 erhielt das Knochenmark-Waschwasser intravenös.

Curve 64.

9 Uhr	15 Min.	38,45
9 „	30 „	Inj.
9 „	45 „	39,05
10 „	— „	38,0
10 „	15 „	38,6
10 „	30 „	38,65
10 „	45 „	38,65
11 „	— „	38,5
11 „	15 „	38,8
11 „	30 „	38,6
11 „	45 „	38,2
1 „	15 „	38,4
1 „	30 „	38,4
1 „	45 „	38,4
2 „	— „	38,35

15. 10. 12. Kaninchen 308 erhielt das Knochenmark-Waschwasser mit 0,2 PT intravenös.

Reactionsfähigkeit von Normalmilz und Knochenmark III.

Curve 65.

Zeit	Temp.
8 Uhr 45 Min.	39,3
9 „ — „	Inj.
9 „ 15 „	38,8
9 „ 30 „	38,6
9 „ 45 „	38,8
10 „ — „	38,7
10 „ 15 „	38,5
10 „ 30 „	38,75
10 „ 45 „	38,6
11 „ — „	38,65
11 „ 30 „	38,65
12 „ — „	38,6
2 „ 30 „	38,9

29. 10. 12. Kaninchen 321 erhielt das Knochenmark-Waschwasser intravenös.

Curve 66.

Zeit	Temp.
8 Uhr 45 Min.	39,45
9 „ — „	Inj.
9 „ 15 „	38,6
9 „ 30 „	38,6
9 „ 45 „	38,8
10 „ — „	38,65
10 „ 15 „	38,5
10 „ 30 „	38,5
10 „ 45 „	38,5
11 „ — „	38,5
11 „ 15 „	38,6
11 „ 30 „	38,5
11 „ 45 „	38,5
12 „ — „	38,5
2 „ 30 „	38,6

29. 10. 12. Kaninchen 322 erhielt das Milzwaschwasser intravenös.

Reactionsfähigkeit von Normalknochenmark III mit PT.

Curve 67.

Zeit	Temp.
8 Uhr 45 Min.	39,4
9 „ 15 „	Inj.
9 „ 30 „	39,1
9 „ 35 „	39,3
10 „ — „	39,2
10 „ 15 „	39,3
10 „ 30 „	39,05
10 Uhr 45 Min.	39,2
11 „ — „	39,1
11 „ 15 „	39,1
11 „ 30 „	38,95
11 „ 45 „	39,0
12 „ — „	39,0
12 „ 30 „	38,6

30. 10. 12. Kaninchen 323 erhielt das Knochenmark-Waschwasser mit 0,2 PT intravenös.

a) Bei der subcutanen Infection mit keinen Dosen, $^1/_{100}$ mg, sahen wir bis zum 15. Tag keinerlei Reaction, weder des Serums noch des Waschwassers von Blutkörperchen, Milz oder Knochenmark (s. Curven 68—71).

Reactionsfähigkeit des **Thieres 158** am 8. Tage nach der Infection mit $^1/_{100}$ mg.

Curve 68.

Zeit	Temp.
8 Uhr 45 Min.	39,2
9 „ — „	Inj.
9 „ 15 „	39,15
9 „ 30 „	38,95
9 „ 45 „	39,0
10 „ — „	39,2
10 „ 15 „	39,2
10 „ 30 „	39,2
10 „ 45 „	39,3
11 „ — „	39,25
11 „ 15 „	39,4
11 „ 45 „	39,3
12 „ 30 „	39,2

30. 10. 12. Kaninchen 326 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 69.

Zeit	Temp.
8 Uhr 45 Min.	39,6
9 „ — „	Inj.
9 „ 15 „	39,3
9 „ 30 „	39,6
9 „ 45 „	39,5
10 „ — „	39,55
10 „ 15 „	39,5
10 „ 30 „	39,6
10 „ 45 „	39,6
11 „ — „	39,45
11 „ 15 „	39,6
11 „ 45 „	39,6
12 „ 30 „	39,1

30. 10. 12. Kaninchen 327 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.



Curve 70.

8 Uhr	45	Min.	39,6
9 „	—	„	Inj.
9 „	15	„	39,4
9 „	30	„	39,4
9 „	45	„	39,5
10 „	—	„	39,4
10 „	15	„	39,2
10 „	30	„	39,4
10 „	45	„	39,5
11 „	—	„	39,4
11 „	15	„	39,2
11 „	45	„	39,45
12 „	30	„	39,0

20. 10. 12. Kaninchen 324 erhielt das Milz-Waschwasser mit 0,2 PT.

Curve 71.

8 Uhr	45	Min.	39,3
9 „	—	„	Inj.
9 „	15	„	39,2
9 „	30	„	38,95
9 „	45	„	39,0
10 „	—	„	39,0
10 „	15	„	39,0
10 „	30	„	38,9
10 „	45	„	39,1
11 „	—	„	38,8
11 „	15	„	39,6
11 „	45	„	39,0
12 „	30	„	38,9

30. 10. 12. Kaninchen 325 erhielt das Knochenmark-Waschwasser + 0,2 PT.

Bei der Reaction des 15. Tages sehen wir allein das Waschwasser des mit PT versetzten Knochenmarks um etwas über einen Grad reagiren (s. Curve 75).

Reactionsfähigkeit des **Thieres 159** am 15. Tage nach der Infection mit $^1/_{100}$ mg.

Curve 72.

8 Uhr	45	Min.	39,5
9 „	15	„	Inj.
9 „	45	„	39,9
10 „	15	„	40,1
10 „	45	„	40,2
11 „	15	„	40,0
11 „	45	„	39,7
12 „	15	„	39,6
1 „	—	„	39,6
1 „	30	„	39,5
2 „	—	„	39,3
2 „	45	„	39,2
4 „	—	„	39,2
5 „	30	„	39,1

7. 11. 12. Kaninchen 330 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 73.

8 Uhr	45	Min.	39,7
9 „	15	„	Inj.
9 „	45	„	39,8
10 „	15	„	39,9
10 „	45	„	40,3
11 „	15	„	39,8
11 „	45	„	39,7
12 „	15	„	39,9
1 „	—	„	39,7
1 „	30	„	39,5
2 „	—	„	39,4
2 „	45	„	39,5
4 „	—	„	39,4
5 „	30	„	39,5

7. 11. 12. Kaninchen 331 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 74.

8 Uhr	45	Min.	39,7
9 „	15	„	Inj.
9 „	45	„	39,9
10 „	15	„	39,6
10 „	45	„	39,7
11 „	15	„	39,4
11 „	45	„	39,4
12 „	15	„	39,4
1 „	—	„	39,5
1 „	30	„	39,6
2 „	—	„	39,5
2 „	45	„	39,5
4 „	—	„	39,5
5 „	30	„	39,4

7. 11. 12. Kaninchen 332 erhielt das Milz-Waschwasser mit 0,2 PT intravenös.

Curve 75.

8 Uhr	45	Min.	39,1
9 „	15	„	39,5
9 „	45	„	39,6
10 „	15	„	39,7
10 „	45	„	39,7
11 „	15	„	39,8
11 „	45	„	40,2
12 „	15	„	39,7
1 „	—	„	39,7
1 „	30	„	39,5
2 „	—	„	39,7
2 „	45	„	39,4
4 „	—	„	39,4
5 „	30	„	39,2

7. 11. 12. Kaninchen 333 erhielt das Knochenmark-Waschwasser mit 0,2 PT intravenös.

Am 22. Tage erzeugt wieder das Waschwasser des Knochenmarks die grösste Reaction (s. Curve 79).

Reactionsfähigkeit des **Thieres 162** am 22. Tage nach der Infection mit $^1/_{100}$ mg.

Curve 76.

Uhr	Min.	
8	30	38,9
9	—	Inj.
9	30	38,5
10	—	38,5
10	30	39,0
10	45	39,2
11	—	38,9
11	30	39,0
12	—	39,1
12	30	39,1
1	—	39,0
4	—	39,3

13. 11. 12. Kaninchen 336 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 77.

Uhr	Min.	
8	30	39,3
9	—	Inj.
9	30	38,9
10	—	39,8
10	30	39,7
10	45	39,9
11	—	39,4
11	30	39,6
12	—	39,3
12	30	39,45
1	—	39,1
4	—	39,5

13. 11. 12. Kaninchen 337 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 78.

Uhr	Min.	
8	30	39,25
9	—	Inj.
9	30	38,9
10	—	39,2
10	30	39,45
10	45	39,6
11	—	39,45
11	30	39,5
12	—	39,4
12	30	39,4
1	—	39,8
4	—	39,2

13 11. 12. Kaninchen 338 erhielt das Milz-Waschwasser mit 0,2 PT intravenös.

Curve 79.

Uhr	Min.	
8	30	38,4
9	—	Inj.
9	30	38,7
10	—	39,1
10	30	39,4
10	45	39,55
11	—	39,6
11	30	39,2
12	—	39,2
12	30	39,3
1	—	39,1
4	—	38,5

13. 11. 12. Kaninchen 339 erhielt das Knochenmark-Waschwasser mit 0,2 PT intravenös.

Etwas rascher zeigte sich die Reactionsfähigkeit bei dem mit gleichem Quantum inficirten Thier 157. Am 8. Tage giebt weder das Serum noch das Waschwasser der Blutkörperchen mit PBE und PT eine Reaction (Curve 80 und 81).

Reactionsfähigkeit des **Blutes 157** am 8. Tage nach der Infection mit $^1/_{100}$ mg.

Curve 80.

Uhr	Min.	
9	—	38,3
9	15	Inj.
9	30	38,1
9	45	38,25
10	—	38,4
10	15	38,55
10	30	38,8
10	45	38,7
11	—	38,9
11	15	38,9
11	30	38,9
11	45	38,9
1	—	38,8
2	—	38,5

14. 10. 12. Kaninchen 305 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt.

Curve 81.

Uhr	Min.	
9	—	39,05
9	15	Inj.
9	30	38,6
9	45	38,9
10	—	38,75
10	15	38,8
10	30	38,6
10	45	39,0
11	—	38,8
11	15	39,0
11	30	38,4
11	45	39,1
1	—	38,9
2	—	39,1

14. 10. 12. Kaninchen 304 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.



Aber schon am 15. Tage finden wir die Serum- und die Blutkörperchenreaction ganz bedeutend (Curve 82 und 83). Die nächste Prüfung am 22. Tag hatte dasselbe Ergebnis. Am 32. Tag (Curve 84) zeigte sich bereits eine stärkere Verminderung, und am 43. Tage finden wir sie schon fast 0 (Curve 85 und 86). Am 58. Tage bot die Reaction das gleiche Bild, am 64. Tage nach der Infection wurde dann das Thier entblutet und sowohl mit dem Serum wie auch mit den Waschwässern von Blutkörperchen, Milz und Knochenmark die Reaction angestellt (Curven 87—92). Am bedeutendsten ist hier die Reaction des Blutkörperchenwaschwassers mit PT, alle anderen sind unbedeutend und ist der stärkere Ausfall dieser einen Reaction deshalb vielleicht auf eine besondere Empfindlichkeit des Thieres 354 zurückzuführen (Curve 90). Auf die verschiedene Reactionsfähigkeit der Thiere haben wir bereits in der oben citirten Arbeit hingewiesen.

Die Section aller Thiere dieser Reihe (mit $^1/_{100}$ mg subcutan inficirt) ergab keinerlei tuberculöse Veränderungen der Organe.

Reactionsfähigkeit des Blutes 157 am 15. Tage nach der Infection mit $^1/_{100}$ mg.

Curve 82.		Curve 83.	
8 Uhr 45 Min.	38,5	8 Uhr 45 Min.	38,75
9 „ — „	Inj.	9 „ — „	Inj.
9 „ 30 „	38,5	9 „ 30 „	38,75
9 „ 45 „	38,9	9 „ 45 „	39,1
10 „ — „	39,2	10 „ — „	39,55
10 „ 15 „	39,7	10 „ 15 „	39,75
10 „ 30 „	39,4	10 „ 30 „	39,8
10 „ 45 „	39,2	10 „ 45 „	39,85
11 „ — „	40,1	11 „ — „	39,85
11 „ 15 „	40,05	11 „ 15 „	40,0
11 „ 30 „	40,45	11 „ 30 „	40,2
11 „ 45 „	40,8	11 „ 45 „	40,3
12 „ — „	40,5	12 „ — „	40,4
12 „ 15 „	40,4	12 „ 15 „	40,8
12 „ 45 „	41,0	12 „ 45 „	40,4
5 „ — „	40,2	5 „ — „	40,0
6 „ 30 „	40,0	6 „ 30 „	39,8

21. 10. 12. Kaninchen 312 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt!

21. 10. 12. Kaninchen 313 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Reactionsfähigkeit des Blutes 157 am 32. Tage nach der Infection mit $^1/_{100}$ mg.

Curve 84.

8 Uhr 45 Min.	39,6	12 Uhr 15 Min.	40,2
9 „ 15 „	Inj.	1 „ — „	40,3
9 „ 45 „	40,7	1 „ 30 „	40,0
10 „ 15 „	40,6	2 „ — „	40,0
10 „ 30 „	40,6	2 „ 45 „	39,9
10 „ 45 „	40,2	4 „ — „	40,1
11 „ 15 „	39,6	5 „ 30 „	40,5
11 „ 45 „	39,4	5 „ 45 „	40,9

7. 11. 12. Kaninchen 328 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt!



Reactionsfähigkeit des Blutes 157 am 43. Tage nach der Infection mit $^{1}/_{100}$ mg.

Curve 85.

8 Uhr	— Min.	38,9
8 „	15 „	Inj.
8 „	45 „	38,5
9 „	15 „	38,6
9 „	30 „	39,1
9 „	45 „	38,9
10 „	— „	39,4
10 „	30 „	39,5
10 „	45 „	39,2
11 „	— „	39,0
11 „	15 „	38,9
11 „	30 „	39,0
12 „	15 „	39,1
12 „	30 „	39,0
12 „	45 „	38,9
1 „	15 „	39,0
1 „	45 „	38,9
4 „	30 „	38,5

19. 11. 12. Kaninchen 342 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt!

Curve 86.

8 Uhr	— Min.	39,4
8 „	15 „	Inj.
8 „	45 „	39,3
9 „	15 „	39,5
9 „	30 „	39,7
9 „	45 „	40,0
10 „	— „	40,0
10 „	30 „	39,7
10 „	45 „	39,5
11 „	— „	39,1
11 „	15 „	39,2
11 „	45 „	39,2
12 „	15 „	39,1
12 „	30 „	38,8
12 „	45 „	39,0
1 „	15 „	39,0
1 „	45 „	39,1
4 „	30 „	38,7

19. 11. 12. Kaninchen 343 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Reactionsfähigkeit des Thieres 157 am 64. Tage nach der Infection mit $^{1}/_{100}$ mg.

Curve 87.

8 Uhr	15 Min.	39,4
8 „	30 „	Inj.
9 „	— „	38,8
9 „	15 „	39,5
9 „	30 „	39,5
9 „	45 „	39,7
10 „	— „	39,8
10 „	15 „	39,5
10 „	45 „	39,4
11 „	15 „	39,3
11 „	45 „	39,5
12 „	30 „	39,5
1 „	45 „	39,3
4 „	15 „	39,0

11. 12. 12. Kaninchen 351 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt!

Curve 88.

8 Uhr	15 Min.	38,7
8 „	30 „	Inj.
9 „	— „	38,85
9 „	15 „	39,2
9 „	30 „	39,4
9 „	45 „	39,4
10 „	— „	39,6
10 „	15 „	39,6
10 „	45 „	39,6
11 „	15 „	39,7
11 „	45 „	39,6
12 „	30 „	39,5
1 „	45 „	39,5
4 „	15 „	38,6

11. 12. 12. Kaninchen 352 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PBE centrifugirt!

Curve 89.

8 Uhr	15 Min.	39,1
8 „	30 „	Inj.
9 „	— „	38,8
9 „	15 „	39,5
9 „	30 „	40,0
9 „	45 „	39,6
10 „	— „	40,0
10 „	15 „	39,95
10 „	45 „	39,3
11 „	15 „	39,1
11 „	45 „	39,2
12 „	30 „	39,1
1 „	45 „	39,3
4 „	30 „	38,9

11. 12. 12. Kaninchen 353 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT.

Curve 90.

8 Uhr	15 Min.	38,7
8 „	30 „	Inj.
9 „	— „	39,4
9 „	15 „	40,0
9 „	30 „	40,4
9 „	45 „	40,3
10 „	— „	40,5
10 „	15 „	40,2
10 „	45 „	39,95
11 „	15 „	40,0
11 „	45 „	39,6
12 „	30 „	39,8
1 „	45 „	39,5
4 „	30 „	38,7

11. 12. 12. Kaninchen 354 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT.

Curve 91.	
8 Uhr 15 Min.	39,2
8 „ 30 „	Inj.
9 „ — „	39,0
9 „ 15 „	39,4
9 „ 30 „	40,0
9 „ 45 „	39,9
10 „ — „	39,9
10 „ 15 „	39,7
10 „ 45 „	39,5
11 „ 15 „	39,5
11 „ 45 „	39,2
12 „ 30 „	39,2
1 „ 45 „	39,1
4 „ 30 „	38,8

11. 12. 12. Kaninchen 355 erhielt das Milz-Waschwasser mit 0,2 PT.

Curve 92.	
8 Uhr 15 Min.	38,9
8 „ 30 „	Inj.
9 „ — „	38,9
9 „ 15 „	39,2
9 „ 30 „	39,7
9 „ 45 „	39,85
10 „ — „	39,6
10 „ 15 „	39,4
10 „ 45 „	39,2
11 „ 15 „	38,9
11 „ 45 „	38,9
12 „ 30 „	38,8
1 „ 45 „	39,2
4 „ 30 „	39,0

11. 12. 12. Kaninchen 356 erhielt das Knochenmark-Waschwasser mit 0,2 PT.

b) Bei der subcutanen Infection mit 1 mg fanden wir schwache Reactionen ebenfalls am 16. Tage (s. Curven 93—95).

Reactionsfähigkeit des **Thieres 340** am 16. Tage nach der Infection mit 1 mg.

Curve 93.	
8 Uhr 15 Min.	38,1
8 „ 30 „	Inj.
9 „ — „	38,6
9 „ 15 „	39,2
9 „ 30 „	39,3
9 „ 45 „	39,2
10 „ — „	39,5
10 „ 15 „	39,1
10 „ 45 „	39,1
11 „ 15 „	38,7
12 „ — „	38,2
12 „ 30 „	38,5
1 „ 30 „	39,0
4 „ — „	39,15

6. 12. 12. Kaninchen 348 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 94.	
8 Uhr 15 Min.	38,6
8 „ 30 „	Inj.
9 „ — „	38,8
9 „ 15 „	39,35
9 „ 30 „	39,45
9 „ 45 „	39,6
10 „ — „	39,6
10 „ 15 „	39,5
10 „ 45 „	39,5
11 „ 15 „	39,1
12 „ — „	58,7
12 „ 30 „	38,5
1 „ 30 „	38,5
4 „ — „	38,6

6. 12. 12. Kaninchen 349 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 95.	
8 Uhr 15 Min.	39,6
8 „ 30 „	Inj.
9 „ — „	40,0
9 „ 15 „	40,4
9 „ 30 „	40,4
9 „ 45 „	40,5
10 „ — „	40,2
10 „ 15 „	39.75
10 „ 45 „	39,5
11 „ 15 „	39,1
12 „ — „	39,1
12 „ 30 „	38,8
1 „ 30 „	38,9
4 „ — „	38,5

6. 12. 12. Kaninchen 347 erhielt das Knochenmark-Waschwasser mit 0,2 PT.

Curve 96.	
8 Uhr 15 Min.	38,4
8 „ 30 „	Inj.
9 „ — „	37,8
9 „ 15 „	38,7
9 „ 30 „	39,0
9 „ 45 „	38,9
10 „ — „	39,3
10 „ 15 „	38,9
10 „ 45 „	38,8
11 „ 15 „	38,4
12 „ — „	38,1
12 „ 30 „	38,0
1 „ 30 „	38,2
4 „ — „	38,5

6. 12. 12. Kaninchen 346 erhielt das Milz-Waschwasser mit 0,2 PT.

Am 23. Tage fanden wir bemerkenswerther Weise in den Curven von Milz und Knochenmark besonders starke Erhebungen, während die des Serums gar keine anzeigte (s. Curven 97—100).

Reactionsfähigkeit des **Thieres 343** am 23. Tage nach der Infection mit 1 mg.

Curve 97.		
8 Uhr	30 Min.	39,0
8 „	45 „	Inj.
9 „	15 „	39,0
9 „	45 „	39,1
10 „	— „	39,2
10 „	15 „	39,5
10 „	45 „	39,0
11 „	30 „	39,2
12 „	30 „	39,0
4 „	30 „	38,7

12. 12. 12. Kaninchen 357 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 98.		
8 Uhr	30 Min.	39,7
8 „	45 „	Inj.
9 „	15 „	40,1
9 „	45 „	40,6
10 „	— „	40,8
10 „	15 „	40,7
10 „	45 „	40,5
11 „	30 „	40,2
12 „	30 „	40,0
4 „	30 „	38,9

12. 12. 12. Kaninchen 358 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 99.		
8 Uhr	30 Min.	38,7
8 „	45 „	Inj.
9 „	15 „	39,9
9 „	45 „	40,2
10 „	— „	40,8
10 „	15 „	40,5
10 „	45 „	40,2
11 „	30 „	40,0
12 „	30 g	39,8
4 „	30 „	39,1

12. 12. 12. Kaninchen 359 erhielt das Milz-Waschwasser mit 0,2 PT.

Curve 100.		
8 Uhr	30 Min.	38,7
8 „	45 „	Inj.
9 „	15 „	39,7
9 „	45 „	40,3
10 „	— „	40,3
10 „	15 „	40,7
10 „	45 „	40,4
11 „	30 „	39,9
13 „	30 „	39,8
4 „	30 „	38,9

12. 12. 12. Kaninchen 360 erhielt das Knochenmark-Waschwasser mit 0,2 PT.

Am 30. Tag dagegen ist die Reaction des Serums am stärksten gewesen, fast 2°, während Milz und Knochenmark eine geringere, wenn auch immer noch deutliche Reaction geben (Curven 101—104).

Reactionsfähigkeit des **Thieres 327** am 30. Tage nach der Infection mit 1 mg.

Curve 101.		
8 Uhr	30 Min.	38,4
8 „	45 „	Inj.
9 „	15 „	39,4
9 „	45 „	40,0
10 „	— „	40,05
10 „	15 „	40,2
10 „	45 „	39,8
11 „	30 „	39,7
12 „	30 „	39,7
4 „	30 „	39,2

12. 12. 12. Kaninchen 361 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 102.		
8 Uhr	30 Min.	39,3
8 „	45 „	Inj.
9 „	15 „	39,7
9 „	45 „	40,2
10 „	— „	40,3
10 „	15 „	40,5
10 „	45 „	40,1
11 „	30 „	40,2
12 „	30 „	40,0
4 „	30 „	39,0

12. 12. 12. Kaninchen 362 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 103.		
8 Uhr	30 Min.	39,1
8 „	45 „	Inj.
9 „	15 „	39,6
9 „	45 „	40,3
10 „	— „	40,5
10 „	15 „	40,3
10 „	45 „	40,2
11 „	30 „	39,9
12 „	30 „	39,7
4 „	30 „	39,3

12. 12. 12. Kaninchen 363 erhielt das Milz-Waschwasser mit 0,2 PT.

Curve 104.		
8 Uhr	30 Min.	38,7
8 „	45 „	Inj.
9 „	15 „	39,2
9 „	45 „	39,5
10 „	— „	39,7
10 „	15 „	39,8
10 „	45 „	39,6
11 „	30 „	39,2
12 „	30 „	39,2
4 „	30 „	38,3

12. 12. 12. Kaninchen 364 erhielt das Knochenmark-Waschwasser mit 0,2 PT intravenös.



Aehnliches zeigt der Reactionsablauf des Thieres 156 (Curven 105 bis 107). Bis zum 8. Tage fast keine Reaction, am 15. Tag (Curven 108 und 109) sehr kräftige Reaction von Serum und Waschwasser, am 22. Tag bereits geringer Abfall (Curven 110, 111), am 34. Tage schon fast 0, ebenso am 40. Tage (Curven 112—115).

Auch bei den Thieren dieser Reihe wurden bei der Section keinerlei tuberculoseverdächtige Veränderungen gefunden.

Reactionsfähigkeit des **Blutes 156** am 3. Tage nach der Infection mit 1 mg.

Curve 105.		
8 Uhr	30 Min.	38,65
8 „	45 „	Inj.
9 „	— „	38,7
9 „	15 „	38,8
9 „	30 „	39,0
9 „	45 „	39,3
10 „	— „	39,05
10 „	15 „	39,15
10 Uhr	30 Min.	39,1
10 „	45 „	39,4
11 „	— „	39,1
11 „	15 „	39,4
11 „	30 „	39,3
11 „	45 „	39,2
12 „	— „	39,3
1 „	15 „	38,9
3 „	30 „	38,6

8. 10. 12. Kaninchen 300 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt.

Reactionsfähigkeit des Blutes 156 am 8. Tage nach der Infection mit 1 mg.

Curve 106.		
9 Uhr	— Min.	37,8
9 „	15 „	Inj.
9 „	30 „	36,9
9 „	45 „	37,15
10 „	— „	37,3
10 „	15 „	37,7
10 „	30 „	37,5
10 „	45 „	37,65
11 „	— „	37,65
11 „	15 „	38,2
11 „	30 „	38,55
11 „	45 „	38,6
1 „	— „	38,1
2 „	— „	37,9

14. 10. 12. Kaninchen 303 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt.

Curve 107.		
9 Uhr	— Min.	38,0
9 „	15 „	Inj.
9 „	30 „	37,6
9 „	45 „	37,35
10 „	— „	38,05
10 „	15 „	38,05
10 „	30 „	37,65
10 „	45 „	38,2
11 „	— „	38,5
11 „	15 „	38,3
11 „	30 „	38,6
11 „	45 „	38,0
1 „	— „	38,0
2 „	— „	37,8

14. 10. 12. Kaninchen 302 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Reactionsfähigkeit des Blutes 156 am 15. Tage nach der Infection mit 1 mg.

Curve 108.		
8 Uhr	45 Min.	38,7
9 „	— „	Inj.
9 „	30 „	38,7
9 „	45 „	38,8
10 „	— „	39,15
10 „	15 „	39,2
10 „	30 „	39,6
10 „	45 „	39,5
11 „	— „	40,05
11 „	15 „	40,3
11 „	30 „	40,4
11 „	45 „	40,5
12 „	— „	40,7
12 „	15 „	40,6
12 „	45 „	40,6
5 „	— „	39,2
6 „	30 „	39,0

21. 10. 12. Kaninchen 310 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt.

Curve 109.		
8 Uhr	45 Min.	38,6
9 „	— „	Inj.
9 „	30 „	38,5
9 „	45 „	39,0
10 „	— „	39,6
10 „	15 „	39,5
10 „	30 „	38,9
10 „	45 „	39,0
11 „	— „	40,0
11 „	15 „	39,9
11 „	30 „	39,9
11 „	45 „	39,9
12 „	— „	40,5
12 „	15 „	40,5
12 „	45 „	39,9
5 „	— „	40,5
6 „	30 „	39,9

21. 10. 12. Kaninchen 311 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT.

Reactionsfähigkeit des Blutes 156 am 22. Tage nach der Infection mit 1 mg.

Curve 110.		Curve 111.	
10 Uhr 45 Min.	38,9	10 Uhr 45 Min.	38,4
11 „ — „	Inj.	11 „ — „	Inj.
11 „ 15 „	38,95	11 „ 15 „	38,55
11 „ 30 „	39.3	11 „ 30 „	38,95
11 „ 45 „	39,55	11 „ 45 „	39,3
12 „ — „	39,8	12 „ — „	39,4
12 „ 15 „	40,0	12 „ 15 „	39,4
12 „ 30 „	39,6	12 „ 30 „	39,05
12 „ 45 „	39,4	12 „ 45 „	39,05
1 „ — „	40,05	1 „ — „	38,9
1 „ 15 „	39,9	1 „ 15 „	39,05
1 „ 30 „	40,3	1 „ 30 „	39,05
1 „ 45 „	40,25	1 „ 45 „	39,3
2 „ — „	40,15	2 „ — „	39,6
2 „ 15 „	40,4	2 „ 15 „	39,7
2 „ 30 „	40,25	2 „ 30 „	39,8
3 „ 30 „	40,4	3 „ 30 „	39,7
4 „ — „	40,0	4 „ — „	39,4
6 „ — „	39,2	6 „ — „	38,9

28. 10. 12. Kaninchen 317 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt.

28. 10. 12. Kaninchen 318 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt.

Reactionsfähigkeit des Blutes 156 am 34. Tage nach der Infection mit 1 mg.

Curve 112.		Curve 113.	
11 Uhr — Min.	39,4	11 Uhr — Min.	39,3
12 „ — „	Inj.	12 „ — „	Inj.
12 „ 30 „	39,4	12 „ 30 „	39,0
1 „ — „	39,9	1 „ — „	39,6
1 „ 45 „	39,65	1 „ 45 „	39,85
2 „ — „	39,4	2 „ — „	39,5
2 „ 15 „	39,4	2 „ 15 „	39,4
2 „ 30 „	39,5	2 „ 30 „	39,3
3 „ — „	39,7	3 „ — „	39,0
4 „ — „	39,5	4 „ — „	38,9
5 „ 30 „	·39,5	5 „ 30 „	38,7

7. 11. 12. Kaninchen 334 erhielt das Serum von 5 ccm Blut nach Bindung mit 0,2 PBE centrifugirt.

7. 11. 12. Kaninchen 335 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT.

Reactionsfähigkeit des Thieres 156 am 40. Tage nach der Infection mit 1 mg.

Curve 114.		Curve 115.	
8 Uhr — Min.	39,2	8 Uhr — Min.	39,2
8 „ 15 „	Inj.	8 „ 15 „	Inj.
8 „ 45 „	39,0	8 „ 45 „	39,0
9 „ 15 „	39,2	9 „ 15 „	39,5
9 „ 30 „	39,2	9 „ 30 „	39,7
9 „ 45 „	39.05	9 „ 45 „	39,7
10 „ — „	38.9	10 „ — „	39,45
10 „ 30 „	39,05	10 „ 30 „	39,7
10 „ 45 „	38,85	10 „ 45 „	39,35
11 „ — „	39,0	11 „ — „	39,5
11 „ 15 „	39,1	11 „ 15 „	39,6
11 „ 45 „	39,1	11 „ 45 „	39,7
12 „ 15 „	39,5	12 „ 15 „	39,7
12 „ 30 „	40,0	12 „ 30 „	40,1
12 „ 45 „	39,7	12 „ 45 „	40,0
1 „ 15 „	39,65	1 „ 15 „	39,9
1 „ 45 „	39,5	1 „ 45 „	39,35
4 „ 30 „	39,2	4 „ 30 „	39,9

19. 11. 12. Kaninchen 340 erhielt das Milz-Waschwasser mit 0,2 PT.

19. 11. 12. Kaninchen 341 erhielt das Knochenmark-Waschwasser mit 0,2 PT.



c) Subcutane Infection mit Tuberculose erzeugenden Dosen.

In dieser Reihe inficirten wir die Thiere mit 1 cg unserer Perlsuchtcultur. Wie die Curven 116—119 zeigen, beginnt mit dem 21. Tage die Reactionsfähigkeit, und zwar ist die Reaction mit Knochenmark-Waschwasser die bedeutendste. Fast gleich gross ist die von Milz und Blutkörperchen, während das Serum noch nicht reagirt.

Reactionsfähigkeit des **Thieres 366** am 21. Tage nach der Infection mit 1 cg.

Curve 116.

Zeit	Temp.
8 Uhr 30 Min.	39,6
8 „ 45 „	Inj.
9 „ 15 „	39,35
9 „ 30 „	39,55
9 „ 45 „	39,9
10 „ — „	39,9
10 „ 15 „	39,7
10 „ 30 „	40,0
10 „ 45 „	39,5
11 „ — „	39,5
11 „ 15 „	39,3
11 „ 30 „	39,3
11 „ 45 „	39,25
12 „ — „	39,5
12 „ 30 „	39,4
1 „ — „	39,1
1 „ 30 „	39,1
2 „ — „	39,2
5 „ 30 „	39,2

11. 2. 13. Kaninchen 373 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 117.

Zeit	Temp.
8 Uhr 30 Min.	39,5
8 „ 45 „	Inj.
9 „ 15 „	38,8
9 „ 30 „	39,2
9 „ 45 „	39,4
10 „ — „	38,8
10 „ 15 „	38,25
10 „ 30 „	38,7
10 „ 45 „	38,5
11 „ — „	39,05
11 „ 15 „	39,4
11 „ 30 „	39,6
11 „ 45 „	39,8
12 „ — „	40,2
12 „ 30 „	40,8
1 „ — „	40,2
1 „ 30 „	40,2
2 „ — „	40,1
5 „ 30 „	39,7

11. 11. 13. Kaninchen 374 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 118.

Zeit	Temp.
8 Uhr 30 Min.	39,4
8 „ 45 „	Inj.
9 „ 15 „	39,6
9 „ 30 „	40,0
9 „ 45 „	40,0
10 „ — „	39,5
10 „ 15 „	39,35
10 „ 30 „	39,5
10 „ 45 „	39,4
11 „ — „	39,6
11 „ 15 „	40,2
11 „ 30 „	40,4
11 „ 45 „	40,65
12 „ — „	40,5
12 „ 30 „	40,5
1 „ — „	40,8
1 „ 30 „	40,4
2 „ — „	40,2
5 „ 30 „	40,0

11. 2. 13. Kaninchen 375 erhielt das Milz-Waschwasser + 0,2 PT.

Curve 119.

Zeit	Temp.
8 Uhr 30 Min.	39,4
8 „ 45 „	Inj.
9 „ 15 „	39,7
9 „ 30 „	40,0
9 „ 45 „	40,0
10 „ — „	39,5
10 „ 15 „	39,65
10 „ 30 „	39,4
10 „ 45 „	39,6
11 „ — „	39,9
11 „ 15 „	40,6
11 „ 30 „	40,6
11 „ 45 „	40,9
12 „ — „	40,8
12 „ 30 „	40,6
1 „ — „	40,7
1 „ 30 „	40,15
2 „ — „	40,0
5 „ 30 „	39,7

11. 2. 13. Kaninchen 376 erhielt das Knochenmark-Waschwasser + 0,2 PT.

Am 35. Tag hat das Serum an Reactionsfähigkeit zugenommen. Bei weitem die stärkste Reaction geben die Blutkörperchen, während Milz und Knochenmark nur noch ganz geringe Reactionen verursachen (Curven 120 bis 123).



Reactionsfähigkeit des **Thieres 346** am 35. Tage nach der Infection mit 1 cg.

Curve 120.			
8 Uhr	30	Min.	39,1
9 „	—	„	Inj.
9 „	15	„	39,0
9 „	30	„	39,9
9 „	45	„	40,0
10 „	—	„	39,95
10 „	15	„	40,0
10 „	30	„	39,7
10 „	45	„	39,5
11 „	—	„	39,6
11 „	30	„	39,5
2 „	—	„	38,8

11. 1. 13. Kaninchen 365 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 121.			
8 Uhr	30	Min.	39,3
9 „	—	„	Inj.
9 „	15	„	39,25
9 „	30	„	40,3
9 „	45	„	40,3
10 „	—	„	40,4
10 „	15	„	40,5
10 „	30	„	40,3
10 „	45	„	40,0
11 „	—	„	40,0
11 „	30	„	39,6
2 „	—	„	39,2

11. 1. 13. Kaninchen 366 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT.

Curve 122.			
8 Uhr	30	Min.	39,0
9 „	3	„	Inj.
9 „	15	„	38,9
9 „	30	„	39,55
9 „	45	„	39,3
10 „	—	„	39,1
10 „	15	„	39,5
10 „	40	„	39,4
10 „	45	„	39,2
11 „	—	„	39,5
11 „	30	„	39,1
2 „	—	„	38,6

11. 1. 13. Kaninchen 367 erhielt das Milz-Waschwasser + 0,2 PT.

Curve 123.			
8 Uhr	30	Min.	39,3
9 „	—	„	Inj.
9 „	15	„	39,3
9 „	30	„	40,0
9 „	45	„	39,7
10 „	—	„	40,1
10 „	15	„	40,0
10 „	30	„	40,0
10 „	45	„	39,9
11 „	—	„	39,8
11 „	30	„	39,4
2 „	—	„	39,0

11. 1. 13. Kaninchen 368 erhielt das Knochenmark-Waschwasser + 0,2 PT.

Am 45. Tage endlich sind alle Reactionen von Serum, Blutkörperchen, Milz und Knochenmark wieder verschwunden (Curven 124—127). Es ist bemerkenswerth, dass dieses Thier bereits eine ausgebreitete Tuberculose der inneren Organe aufwies.

Reactionsfähigkeit des Thieres 367 am 45. Tage nach der Infection mit 1 cg.

Curve 124.			
9 Uhr	—	Min.	39,0
9 „	15	„	Inj.
9 „	45	„	38,4
10 „	—	„	39,6
10 „	15	„	39,5
10 „	30	„	39,6
10 „	45	„	39,7
11 „	—	„	39,5
11 „	15	„	39,2
11 „	30	„	39,5
11 „	45	„	39,4
12 „	—	„	39,5
12 „	30	„	39,2
2 „	—	„	39,1

7. 3. 13. Kaninchen 377 erhielt das Serum von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.

Curve 125.			
9 Uhr	—	Min.	39,2
9 „	15	„	Inj.
9 „	45	„	38,6
10 „	—	„	39,05
10 „	15	„	39,2
10 „	30	„	39,6
10 „	45	„	39,6
11 „	—	„	39,5
11 „	15	„	39,5
11 „	30	„	39,2
11 „	45	„	39,3
12 „	—	„	39,4
12 „	30	„	39,3
2 „	—	„	39,2

7. 3. 13. Kaninchen 378 erhielt das Blutkörperchen-Waschwasser von 5 ccm Blut mit 0,2 PT intravenös.



Curve 126.

Zeit	
9 Uhr — Min.	39,0
9 „ 15 „	Inj.
9 „ 45 „	38,9
10 „ — „	39,1
10 „ 15 „	39,5
10 „ 30 „	39,2
10 „ 45 „	39,3
11 „ — „	39,6
11 „ 15 „	39,4
11 „ 30 „	39,1
11 „ 45 „	39,3
12 „ — „	39,2
12 „ 30 „	39,3
2 „ — „	39,1

7. 3. 13. Kaninchen 379 erhielt das Milz-Waschwasser mit 0,2 PT.

Curve 127.

Zeit	
9 Uhr — Min.	39,6
9 „ 15 „	Inj.
9 „ 45 „	39,7
10 „ — „	40,0
10 „ 15 „	39,9
10 „ 30 „	40,0
10 „ 45 „	40,1
11 „ — „	40,1
11 „ 15 „	39,0
11 „ 30 „	39,7
11 „ 45 „	39,7
12 „ — „	39,6
12 „ 30 „	39,8
2 „ — „	39,6

7. 3. 13. Kaninchen 380 erhielt das Knochenmark-Waschwasser + 0,2 PT.

Wenn wir jetzt die Resultate der subcutanen Infectionen zusammen-sammenfassend betrachten wollen, so können wir etwa Folgendes erkennen: Ganz gleichgültig, wie gross die Infectionsdosis gewählt worden war, ,ob sie zur tuberculösen Erkrankung des Thieres führt, oder ob sie zu gering ist um anzugehen, beginnt in der zweiten und dritten Woche eine kräftige Lieferung von Antikörpern, die uns die Reactionen hervorrufen lassen. Wir finden sie um diese Zeit im Serum und in den Blutkörperchen (Curven 82, 83, 108, 109), aber auch in Milz und Knochenmark. Manchmal in diesen Organen in grösserer Menge als im Blute (Curven 97—100, 116—119).

In der 4. Woche beginnt die Lieferung unserer Reactionskörper schon nachzulassen (Curven 84, 112, 113). Wie es scheint, zuerst bei Milz und Knochenmark (Curven 103, 104 im Vergleich zu 99, 100; Curven 122, 123 im Vergleich zu 116—121).

In der 5. und 6. Woche schliesslich wird die Reaction wieder fast 0 (Curven 85—92, 114, 115, 124—127). Und zwar, was sehr bemerkenswerth ist, wiederum ganz gleich, ob das Thier inzwischen tuberculös erkrankt ist oder nicht.

Zusammenfassung.

Auf Grund unserer vorliegenden Untersuchungen können wir folgende Beobachtungen festlegen:

1. Bei allen mit Tuberkelbacillen inficirten Kaninchen treten früher oder später im Blut Reactionskörper auf, die eine Mischung dieses Blutes mit Tuberculin für normale Kaninchen giftig werden lassen. Wir haben im Ganzen 35 Thiere daraufhin geprüft (von diesen sind 21 in dieser Arbeit citirt).
2. Der Zeitpunkt, an dem diese Reactionskörper auftreten, wechselt je nach Infectionsmodus und Dosis. Kleinste Dosen rufen bei intravenöser Infection sofortige Ueberproduction der Körper hervor. Sehr grosse Dosen intravenös injicirt vergiften das Serum der Thiere acut.

Mittlere Dosen bei intravenöser Infection sowie alle Dosengrössen bei subcutaner Infection rufen erst in der 2. Woche nach der Infection eine stärkere Lieferung von Reactionkörpern hervor.

3. Die Reactionskörper verschwinden sehr rasch wieder bei der Infection mit kleinsten Dosen intravenös. Das Verhalten bei grossen Dosen konnte nicht festgestellt werden, weil die Thiere zu rasch starben.

   Bei mittleren Dosen intravenös und allen Dosengrössen subcutan sind die Reactionskörper in den 6—8 Wochen wieder verschwunden, ganz gleich, ob sich eine Tuberculose entwickelt hat oder nicht.



XXV.

Aus der II. med. Klinik in Berlin (Director: Geh.-Rat Prof. Dr. Kraus).

Erfahrungen mit der Harnsäurebestimmung im Blut von Ziegler[1].

Von

cand. med. **Paul Sack.**

Die Harnsäurebestimmung im Blut ist ein Problem auf dem Gebiete der Stoffwechseluntersuchungen, das wenigstens für die allgemeine Praxis immer noch keine befriedigende Lösung erfahren hat. Die Fehlerquelle für alle bisher bekannten Methoden ist in der Enteiweissung des Blutes zu suchen. Denn einerseits lässt sich der Stickstoff nicht restlos durch die Enteiweissung entfernen, wodurch man zu hohe Werte erhält, andererseits wird ein Teil der Harnsäure beim Enteiweissen absorbiert, und geht so für die quantitative Bestimmung verloren.

Nun hat Dr. Ziegler-Kiefersfelden vor einiger Zeit in der Münchener medizinischen Wochenschrift ein Verfahren veröffentlicht, das den bisher geübten überlegen zu sein schien, da es die Enteiweissung des Blutes ausschaltet. Das Verfahren beruht darauf, dass man die Harnsäure vollständig zum Ausflocken bringt, während das Eiweiss in Lösung bleibt. Die Harnsäure wird wie bei der Krüger-Schmidt'schen Methode durch Kupfersulfat als Kupferverbindung ausgefällt und das Eiweiss durch Natronlauge in Lösung gehalten. Der genaue Gang des Verfahrens ist nach Ziegler folgender[2]:

In einem Erlenmeyerkolben werden bei Zimmertemperatur genau abgemessene 10 ccm des zu untersuchenden und völlig klaren Blutserums der Reihe nach gemischt mit

10 ccm einer 4 proz. Natronlauge,
20 „ „ 0,5 „ Natriumbicarbonatlösung,
10 „ „ 3,5 „ neutralen schweflig-sauren Natronlösung (Natriumsulfit),
20 „ Aqu. dest.

Diesem Gemische werden mittels Pipette in dünnem Strahle unter stetigem Umschwenken 10 ccm einer 2,5 proz. Kupfersulfatlösung hinzugegeben. Es entsteht eine prachtvolle blauviolette, vollkommen klare Flüssigkeit. Diese Flüssigkeit giesst man in eine Abdampfschale aus Porzellan von ca. 100—150 ccm Inhalt und erhitzt über der Gasflamme zum Sieden. Man erhält die Flüssigkeit genau $^1/_4$ Stunde im Sieden so,

---

1) Münchener med. Wochenschr. vom 20. Mai 1913.

2) Ueber die Herstellung der Lösungen siehe Originalarbeit.



dass danach die Flüssigkeit ungefähr auf $^{1}/_{3}$ ihres ursprünglichen Volumens eingedampft ist. Dabei ist sämtliche Harnsäure als grauweisses harnsaures Kupferoxydul ausgeflockt. Nun giesst man die Flüssigkeit in ein Zentrifugenröhrchen, wobei man die Porzellanschale mit etwas destilliertem Wasser nachspült und zentrifugiert[1]). Das harnsaure Kupferoxydul sammelt sich am Boden des Zentrifugenröhrchens, wenn scharf zentrifugiert wurde, zu einer ziemlich compacten grauweissen Masse an, von welcher die darüberstehende klare blauviolette Flüssigkeit bequem abgegossen werden kann. Nun füllt man das Zentrifugenröhrchen mit der gleichen Menge destillierten Wassers auf, schüttelt den Bodenkörper mit dem Wasser kräftig durch und zentrifugirt wieder. Man wiederholt diese Prozedur so oft, bis die über dem Bodenkörper stehende Flüssigkeit vollkommen klar und wasserhell erscheint, und bis sich beim Durchschütteln mit Wasser keine Spur von Schaum mehr bildet (5 bis 6 mal). Den nunmehr von allen Kolloiden und sonstigen Beimengungen gereinigten Bodenkörper übergiesst man mit 10 ccm concentrirter reinster Schwefelsäure. Das harnsaure Kupferoxydul löst sich darin bei geringem Schütteln zu einer klaren, je nach der Menge des Kupferoxyduls gelben bis rotbraunen Flüssigkeit. Die darin enthaltene Harnsäure wird mittels Kaliumpermanganatlösung titrimetrisch bestimmt.

Ich stellte nun auf Veranlassung und unter Leitung von Prof. Brugsch zur Prüfung dieser Methode unter genauester Beobachtung der Angaben von Ziegler zweierlei Versuche an.

1. Ich setzte sicher harnsäurefreien Seris eine bestimmte, genau abgewogene Menge Harnsäure zu und stellte fest, wie viel ich von der eingebrachten Harnsäure mit Hilfe der Bestimmung wiederfand. Ich verwendete hierzu sowohl Rinderserum als Menschenserum.

Versuche mit Rinderserum		Versuche mit Menschenserum	
Eingebrachte Harnsäure	Titrimetrisch bestimmte Harnsäure	Eingebrachte Harnsäure	Titrimetrisch bestimmte Harnsäure
g	g	g	g
0,01	0,0098	0,01	0,0045
0,01	0,0094	0,01	0,0051
0,01	0,006	0,01	0,0071
0,01	0,010	0,01	0,007
0,01	0,004	0,01	0,0074
0,02	0,019	0,01	0,004
0,01	0,008	0,01	0,005
0,01	0,0075	0,01	0,003
0,01	0,0079	0,01	0,0085

2. Ich stellte mit sicher harnsäurefreien Menschenseris ohne vorherigen Zusatz von Harnsäure Versuche an und erhielt folgende Resultate.

Titrimetrisch erhaltene Mengen: 0,0006 g, 0,003 g, 0,0017 g, 0,0037 g und 0,0005 g.

1) Sehr abgekürzt wird das Verfahren, wenn man über eine Zentrifuge verfügt, die ca. 10000 Touren in der Minute macht.



Auf Grund dieser Untersuchungen komme ich zu folgendem Schluss:

Zu 1. Es ist durch die Methode keineswegs bewiesen, ob alle Harnsäure quantitativ vom Kupfer gefällt wird, da ich bei Menschenseris in fast allen Fällen zu niedrige Werthe wiederfand.

Zu 2. Die Masse, die vom Kupfer gefällt wird, besteht nicht aus Harnsäure allein, sondern auch aus anderen Substanzen, da ich ohne den geringsten Harnsäurezusatz in sicher harnsäurefreiem Blut durch die Titration Werthe bis zu 0,0037 g erhielt.

Somit ist die Methode in der Fassung, in der sie jetzt vorliegt, für die Harnsäurebestimmung wohl nicht verwendbar.

XXVI.

Aus der II. medicinischen Klinik der Charité zu Berlin.

Untersuchungen über die Zellenfunction mit Hilfe der vitalen Färbung.

II. Mittheilung.

Von

N. Masuda (Tokio).

(Hierzu Tafel XXIX.)

In einer früher erschienenen Arbeit[1]) haben wir die specifischen Gewebszellenschädigungen durch verschiedene medicamentöse Einwirkungen mittels der vitalen Färbung nachgewiesen und gefunden, dass die verschiedenen Farbstoffe (Lithioncarmin, Pylorsblau u. a.) in physiologischen Gewebszellen körnig, aber unter verschiedenen medicamentösen gewebsschädigenden Einflüssen in den speciell erkrankten Gewebszellen diffus auftreten (s. Arbeit). Hinsichtlich dieser functionellen Veränderungen der Zellen hatten wir angenommen, dass, wenn die Zellen ihre Lebenskraft verlieren, wahrscheinlich die Reaction der Zellen sich ändert, wodurch die körnige Ausscheidung der Farbstoffe im Zellleib nicht möglich wird. Dass todtes Gewebe seine Reaction schnell ändert, ist ja auch eine bekannte Thatsache. Bezüglich der Reactionsänderung hat uns insbesondere interessirt, die Schleimhautzellen der Verdauungsorgane zu untersuchen, ferner auch die der Gehirnrinde unter dem Einflusse der starken Narkose zu studiren, weil die Veränderungen der Reaction dort besonders auffallend sind.

Bevor wir unsere Experimente beschreiben, möchten wir den Eigenschaften des angewandten Farbstoffmittels, des Alizarins, ein paar Worte widmen. Dies ist als Reactionsmittel ausserordentlich empfindlich. Nach Angabe von Schaal kann freies Alizarin noch $^1/_{30000}$ Alkali (rot) und die neutrale Lösung noch 0,0007 HCl (gelb) nachweisen. Der bei Ansäuerung des Alizarins fallende Körper ist gallertig.

Was die für unsere Experimente benutzte Alizarinlösung betrifft, so wird das Pulver des Flavopurpurins in normaler Natronlauge und in warmem Wasser gelöst (10,0 Flavopurpurin + 2 NaOH + 100,0 Aq.). Die schwach alkalische Flüssigkeit wird abfiltrirt, vor Gebrauch auf Körpertemperatur erwärmt, und in eine mit einem Gummischlauch und mit einer Canüle verbundene Bürette hineingegossen.

Die frei präparirte Vena jugularis des Thieres ist oralwärts fest abgebunden und distalwärts festgeklemmt; in das so abgegrenzte Stück

1) Diese Zeitschr. 1911. Bd. 9.



wird die Canüle eingebracht und fixirt; dann erst wird die Klemme fortgenommen und die Flüssigkeit läuft langsam in den Thierkörper in kleiner Pause durch die Klemme des Gummischlauchs unter geringem Druck (etwa 70 cm Wasserdruck) bis zum Tode des Tieres. Die Menge beträgt gewöhnlich 40 bis 60 ccm (20—100 ccm). Als Versuchsthier benutzte ich meist Kaninchen, die innerhalb des Versuches 5 Minuten unter lebhaften tonischen und klonischen Krämpfen und fibrillären Zuckungen starben. Dann wird das Tier schnell untersucht, weil die saure Reaction beim Absterben rasch verschwindet.

Als Controle möchte ich zunächst die physiologischen Befunde nach einfacher Infusion schildern:

Magen. Die Serosa zeigt sich etwas bräunlich, die Musculatur grau-gelblich, und die Schleimhaut zeigt nach Abspülen des Inhaltes gelbliches, geflecktes Aussehen. Die stark gelbliche Flecke zeigenden Drüsengruppen lassen sich durch bräunliche Faserzüge von einander ziemlich scharf abtrennen oder präsentiren sich diffus confluirend, besonders an der Curvatura major. Die Pylorusschleimhaut erscheint gleichmässig gelb, bräunlich und faltenlos, obgleich sie in der Nähe des Fundustheiles die gelblichen Höckerchen nur zerstreut in sich birgt. Die saure Reaction der Schleimhäute findet sich bis in verschiedener Tiefe; diese gelben Flecke werden mit Alkalien wieder röthlich. Die Gehirnrinde und das Rückenmark zeigen sich gelblich, wogegen die Pia mater gelblich-bräunlich und die Dura mater bräunlich ist. Die Nebenniere ist ebenso stark gelblich, das Ovarium auch gelblich mit hellen und bräunlichen Flecken. Andere Organe sind fast gleich alkalisch reagirend (Schleimhäute, Muskel, Knochen, innere Organe u. a.). Der Dünndarm wird caudalwärts immer stärker röthlich und der Dickdarm zeigt sich bräunlich violett.

Die Befunde waren bei allen Controlen nahezu immer die gleichen, obgleich nur der nüchterne Magen alkalisch reagirte.

Die Fixirung der Präparate ist ausser mittelst Kupfernitratlösung nicht gelungen: (neutrales Formol, Alkohol, Kalkwasser, Alaun u. a.) und sämmtliche Präparate mit Gefrierschnitten untersucht.

Wir gehen jetzt zur Beschreibung der Versuche an mit Medicamenten vorbehandelten Thieren über.

Versuch I. Karlsbader Salz-, Natriumbicarbonat- und Natriumchloridfütterung. Das käufliche natürliche Karlsbader Salz-Pulver wurde zu 5 pCt. in Wasser gelöst und täglich 2 mal drei Tage lang aufsteigend (1—3 g pro Kilo) mit einer Sonde verfüttert. Dann nach einem Tage, an welchem das Thier normal gefüttert und der Versuch angestellt wurde, zeigte sich die Magenschleimhaut bis zum Muskel sehr stark diffus bräunlich, besonders im Fundustheil stärker. Katarrhalische Erscheinungen an der Magenschleimhaut fehlen. In fast allen Fällen fand ich die gleichen Befunde. Natriumbicarbonat (1,0—7,0 g pro Kilo) in Warmwasser gelöst, per os in verschiedenen Dosen verabreicht. Die letzten Gaben einige Stunden (bis 6 Stunden) vor der Section mit einer Schlundsonde verabreicht. Die Magenwand, besonders die Schleimhaut, ist immer tief-bräunlich bis grau-violett, zeigt aber manchmal am Fundus ein kleines rundes gelbliches Feld. Der lange Blinddarmfortsatz war oft gelblich.

NaCl ist für das Kaninchen sehr schädlich, — so dass es manchmal schnell starb. Pro Kilo 0,5—2,0 g (5 proc. Lösung) oder 2,0—6,0 g wurden täglich zweimal mit der



Schlundsonde verfüttert. Das Thier wurde nach einem halben oder ganzen Tag getödtet (Infusion). Die Magenschleimhaut zeigte stark bräunliche Flecken und diffus bräunliche Farbe ohne katarrhalische Erscheinungen. Der Pylorustheil war eher blass. Die Befunde waren immer die gleichen.

Versuch II. Chloralhydrat und Aethernarkose. 50 proc. Chloralhydratlösung täglich 2—3mal 3 Tage lang (2,0—5,0 ccm) subcutan eingespritzt, dann am nächsten Tage mit kleiner Pause 3—8 mal (10,0 ccm) bis zum schweren Coma. Als das Thier die gestreckten Extremitäten schlaff herunterhängen liess und die Cornealreflexe fast verschwanden, geschah die Infusion, die ohne Krämpfe bis zum Tode des Thieres erfolgte.

Das Gehirn zeigte sich an der Rinde bräunlich, die mit stark verdünnter Säure gelblich wird. Pia mater ist ebenso bräunlich. Die Lunge ist etwas heller, sonst die Organe wie gewöhnlich.

Bei tiefer Narkose (Aether), bis der Cornealreflex fast verschwunden ist, zeigt das Gehirn den gleichen Befund.

Versuch III. Durchschneidung des Rückenmarks. 24 Stunden vor der Infusion wurde die eine Hälfte des dorsalen Marks total durchgeschnitten. Bei der Section ist das Rückenmark im geschnittenen Segment stark angeschwollen, und die graue Substanz der betreffenden Partie mehr bräunlich als in anderen Partien. Die Befunde sind bei allen Experimenten ähnlich.

Dass das Gewebe der zwischen blauem Lackmuspapier zerquetschten Magenschleimhaut alkalisch reagirt, hat schon Brücke[1]) bei einem eben getödteten Kaninchen nachgewiesen. Später haben Kiemensiewicz[2]) und Heidenhain[3]) bewiesen, dass die Schleimhaut der Pylorusgegend ein alkalisches Secret, und die Drüsen der übrigen Schleimhaut ein saures Secret (freie Salzsäure) liefern. Diese Befunde wurden auch mit Hülfe der Farbenveränderungen, vital oder postmortal, bestätigt. Claude Bernard hat die saure Reaction durch die Berlinerblaubildung auf der Oberfläche der lebenden Magenschleimhaut nachgewiesen (Blutlaugensalz und Infusion von milchsaurem Eisen in Venen). Lieberkühn[4]) untersuchte im Jahre 1874 mit Alizarin die Reaction der thierischen Gewebe, auch der Magenschleimhaut. Dann begann E. Edinger[5]) mit Alizarinnatrium die Reaction der Magenschleimhaut der normalen Thiere mittelst Infusion zu prüfen.

Bei unseren Untersuchungen ist die saure Reaction des Magens, des Centralnervensytems und der Nebenniere und des Ovariums im physiologischen Zustande in erster Linie in Berücksichtigung gezogen. Diese sauer reagierenden Organe (Magen, Gehirn und Rückenmark) ändern durch einen Angriff ihre Reaction. Die gesunde nichtkatarrhalische

1) Sitzungsber. d. Wiener Akademie. 1859. Bd. 37. S. 131.

2) Ebenda. Math.-Nat. Klasse. 1875. Bd. 71.

3) Pflüger's Arch. 1878. Bd. 18. S. 169; 1879. Bd. 19. S. 148; 1875. Abth. 3. S. 249.

4) Sitzungsber. d. Ges. z. Beförder. d. ges. Naturwissensch. zu Marburg. 1874. Bd. 104. S. 3374.

5) Ueber die Reaction der lebenden Magenschleimhaut. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1881. Bd. 29.



Magenschleimhaut reagirt gleichwohl bei Anwendung verschiedener anorganischer Salzlösungen alkalisch (Natriumbicarbonat, Karlsbader Salz, Natriumchlorid).

Es ist wohl anzunehmen, dass die Salzlösung unter Ausschaltung der HCl-Secretion direct in der Magenwand die Reaction der Schleimhautgewebe ändert, dadurch, dass die Salzlösung direct in Schleimhautzellen resorbirt wird und längere Zeit die Einflüsse der Secretion beherrscht. Dass die Narcotica und mechanische Schädigung die Reaction der Rindensubstanz ändern, ist auf leichte oder schwere Schädigung des Centralnervengewebes zurückzuführen.



XXVII.

Aus der inneren Abtheilung des Krankenhauses in Berlin-Pankow.

Die Substituirung des Chlors durch Brom im thierischen Körper.

(III. Mittheilung.)

Von

M. Bönniger.

In meiner ersten Mittheilung[1]) über den Gegenstand habe ich nachgewiesen, dass das Chlor durch Brom im Blute des Thieres derartig substituirt wird, dass Gefrierpunkt und Halogengehalt im Serum die gleichen bleiben. Die Erklärung für dieses Verhalten sah ich in dem Bestreben des Körpers den den Zellen adäquaten Concentrationsgrad festzuhalten. Für die Regulationen der Blutserumzusammensetzung sorgen in erster Linie die Nieren. Es lag demgemäss die Folgerung nahe, dass es „derselbe Grund sein müsse, der Chlor und Brom zur Ausscheidung im Harn brächte“[2]). Frey[3]) hat diese Annahme durch seine Versuche am Thier voll bestätigt. Er zeigt, dass die Niere „kein Unterscheidungsvermögen für Chlor und Brom“ habe. Der Mechanismus der Bromretention und Ausscheidung fand durch diese Untersuchungen seine volle Erklärung. Wenn viel Chlor mit dem Brom gleichzeitig eingeführt wird, muss relativ wenig Brom aufgespeichert werden, und umgekehrt.

Ich hatte damals bereits den Nachweis geführt, dass in den rothen Blutkörperchen das Verhältniss Halogene/Brom das gleiche ist wie im Serum, dass also auch die rothen Blutkörperchen kein Unterscheidungsvermögen für Chlor und Brom haben. Es wär zu vermuthen, dass auch andere Zellen sich ebenso verhalten würden[4]).

Wenn alle Körperzellen kein derartiges Unterscheidungsvermögen[5]) haben, so müsste nach einmaliger Verabreichung von Brom allmählich im ganzen Körper ein Gleichgewichtszustand (ein ganz bestimmtes Verhältniss Chlor/Brom) eintreten, der erst durche neue Gaben von Brom oder Chlor gestört würde. Dieser Gleichgewichtszustand hätte zur Folge eine gleichmässige Ausscheidung der Halogene im Urin. Es müsste das Verhältniss Chlor/Brom gleich bleiben, so lange keine Halogene zugeführt werden.

1) Diese Zeitschr. 1907.

2) Verein f. innere Med. Febr. 1906, u. Deutsche med. Wochenschr. 1913. No. 15.

3) Diese Zeitschr. 1911.

4) Ebenda. 1909.

5) Es ist hiermit natürlich nicht gemeint, dass die Zellen auch in ihrer Function sich gleich verhalten. Die bromirte Nervenzelle functionirt eben anders wie die normale. Darauf beruht ja wohl gerade die Wirkung der Bromsalze. Dass diese nur durch den Cl-Mangel bedingt wäre, ist eine durchaus willkürliche Annahme, für die bisher nicht die kleinste experimentelle Stütze erbracht ist.



Wenn wir Literatur nach dieser Richtung hin durchsehen, so liegen zunächst über die Vertheilung des Chlor und Brom im thierischen Körper die Analysen von Nencki und Schoumow-Simanowski[1]) vor. Aus diesen müsste man schliessen, wie ich schon in meiner 1. Mittheilung betonte, dass nicht nur eine Substitution des Chlor durch Brom, sondern auch eine Anreicherung an Halogenen erfolgte, da die Summe derselben grösser ist als der Kochsalzgehalt der Normalthiere. Das gilt in erster Linie vom Blut, in dem die Halogenanreicherung nach den Analysen der Autoren recht erheblich ist, z. B. in Chlorwerthen 0,378 pCt. statt 0,268 pCt. Nach meinen Untersuchungen findet eine solche Anreicherung nicht statt, vielmehr bleibt die Summe der Halogene unverändert. In den Blutkörperchen ist das Verhältniss Chlor/Brom dasselbe wie im Serum, auch hier findet keine Halogenanreicherung statt.

Für die anderen Organe wäre nach Nencki und Schoumow-Simanowski ebenfalls eine Anreicherung an Halogenen anzunehmen, z. B. für die Nieren 0,229 pCt. in Chlorwerthen statt 0,122 pCt., für die Lunge 0,219 statt 0,15, für die Darmschleimhaut 0,214 statt 0,04 etc. Diese Zahlen bilden keine Stütze für meine Auffassung. Auch das Verhältniss des Brom/Chlor ist in den einzelnen Organen recht verschieden. So berechne ich das Verhältniss Chlor/Brom im Blut 0,58, Gelenkknorpel 0,63, Niere 0,43, Lunge 0,52, Darm 1,0. Besser ist die Uebereinstimmung der Quotienten in der zweiten Tabelle, die sich auf ungefähr 1 berechnen. Nencki und Schoumow-Simanowski bringen ferner einen Vergleich von Magensaft und Urin. Der Magensaft wurde von einem Hund mit Pawlow'scher Magenfistel gewonnen. Auch hier ist der Quotient Clor/Brom keineswegs im Urin und Magensaft der gleiche. Der Hund erhielt vom 22. Januar bis 6. Februar 3—4 g BrNa, dabei in der Nahrung 2,24 g Cl. täglich. Die entsprechenden Zahlen vom 4. bis 19. Februar sind folgende:

	Magensaft			Urin		
Datum	HBr pCt.	HCl pCt.	HCl/HBr*)	HBr pCt.	HCl pCt.	HCl/HBr*)
4. 2.	0,402	0,364	0,9	0,015	0,025	1,7
14. 2.	0,268	0,499	1,9	0,008	0,026	3,2
16. 2.	0,237	0,457	1,9	0,007	0,032	4,6
19. 2.	0,193	0,536	2,8	0,027	0,09	3

*) Von mir berechnet.

Mit Ausnahme des 19. 2. ist die Uebereinstimmung der Chlor-Brom-Quotienten eine sehr schlechte. Am 4. 2. findet sich sich sogar im Urin mehr Chlor als Brom (fast das Doppelte), im Magensaft umgekehrt, mehr Brom als Chlor.

Hoppe[2]) giebt an, „dass ungefähr dasselbe Verhältniss von Cl : Br, wie es im Blut besteht, auch im Magensaft vorhanden ist", giebt dafür aber keine weiteren Belege. Die einzigen Zahlen, die er anführt, 0,09 Cl : 0,26 Br! im Magensaft, stützen seine Ansicht nicht, da ein entsprechender Bromgehalt im Blut mit dem Leben unvereinbar ist.

1) Arch. f. exp. Pathol. Bd. 39. S. 313.

2) Centralblatt f. Neurol. 1906.



Nach Frey[1]) ist das Verhältniss Chlor/Brom im Blut dasselbe wie im Urin. Wenn wir den NaCl/NaBr-Quotienten in seinen Tabellen berechnen, so ist die Uebereinstimmung in der That befriedigend, wenn auch in einzelnen Versuchen sich nicht ganz unerhebliche Abweichungen finden, z. B. in Versuch 20, wo die letzte Urinportion einen Quotienten 1,8 ergiebt, im Blut nur 1,1. Auffällig ist jedoch, dass der Urinquotient während der Versuche sich ganz erheblich verändert, obgleich weder Brom noch Chlor zugeführt wurde. So schwankt das Verhältniss Chlor/Brom z. B. in Versuch 20 von 1,8 auf 1,6, 1,3 1,8.

In Versuch 24 finde ich die Quotienten 1,0, 0,4, 0,9, 1,5!, 0,33!, 1,0, 1,1. Das sind Differenzen von mehr als dem 4fachen. Nach Frey wäre doch hier anzunehmen, dass sich auch im Blut die gleichen Schwankungen finden und das im Verlauf von wenig mehr als $^1/_2$ Stunde.

Auch in den Versuchen von Ellinger und Kotake[2]), die ebenfalls mit Kaninchen gearbeitet, ist die Uebereinstimmung der Quotienten keine gute.

Ich glaube, man geht nicht fehl, wenn man hier Versuchsfehler annimmt, die ja bei dem kleinen zur Verfügung stehenden Material leicht möglich sind.

Sodann hat Frey nachgewiesen, dass vom Peritoneum des Kaninchens Chlor und Brom gleich gut resorbirt werden, wenn das Gefälle zum Blut für beide Halogene möglichst gleichgestaltet wurde durch vorherige Bromgaben.

Beim Menschen sind diese Verhältnisse noch nicht geprüft. Man hat sich darauf beschränkt, den 24 stündigen Urin zu untersuchen. Viel besseren Einblick in den Mechanismus der Bromausscheidung gewinnt man, wenn man die Ausscheidung in kleinen Zeitabschnitten untersucht.

Da der Chlorbestand des Körpers ein recht erheblicher ist, das Brom dem gegenüber stark zurücktritt, so müsste bei kochsalzarmer Diät das Verhältniss der Halogene im Urin auch bei 24 stündiger Versuchsdauer kaum verändert werden. Schätzen wir die ClNa-Menge des Körpers auf rund 150 g, und geben 10 g BrNa äquivalent 5,68 g ClNa, so würde, ein völliger Austausch der gesammten Halogene, vorausgesetzt, das Verhältniss $150 : 5{,}68 = 26{,}4$ resultiren. Nehmen wir an, dass in der kochsalzarmen Diät höchstenfalls 5 g NaCl enthalten wäre, so würde, wenn wir die Ausscheidung unberücksichtigt lassen, das Verhältniss sich auf $155 : 5{,}68 = 27{,}2$ einstellen. Durch die Ausscheidung während des Tages wird der Fehler etwas grösser, fällt aber trotzdem nicht ins Gewicht. In der That ist nun die Ausscheidung der beiden Halogene in ihrem gegenseitigen Verhältniss unter den angegebenen Bedingungen ein ausserordentlich constantes. Die folgenden Protokolle sollen das erläutern. Zunächst wurde das Brom morgens nüchtern gegeben, der Urin stündlich untersucht.

Die Methodik war dieselbe wie in meinen früheren Untersuchungen. Das Brom wurde stets nach Veraschung bestimmt, das Chlor im Urin direkt nach Volhard. Die Zahlen bedeuten die Titrationswerthe mit $^1/_{10}$ Norm. für 100 ccm analog der Magensafttitration. Der Vergleich ist

1) l. c.

2) Med. Klinik. 1910. No. 38.



dadurch leichter und correcter als wenn die Zahlen in die entsprechenden Chlor- bezw. Bromprocente oder ihre Na-Salze umgerechnet werden. Die Titration des Jod geschah mit $^{1}/_{50}$ Normal-Natriumthiosulfatlösung, die erhaltenen Werthe wurden auf $^{1}/_{10}$ Norm. umgerechnet.

1. E., älterer Mann.

Zeit	Urinmenge	Cl	Br	Cl/Br	Bemerkungen.
6 Uhr Morgens	145	145	—	—	Nüchtern
7 „ „	100	165	—	—	7 Uhr 10 g BrNa in Wasser
8 „ „	41	190	4,9	40	gelöst.
9 „ Vormittags	74	207,5	7,5	30	
10 „ „	80	217,4	7,6	30	10 Uhr 500 Milchkaffee āā.
11 „ „	108	173,9	6,1	30	11 Uhr 200 g Schabefleisch
12 „ Mittags	60	164,4	5,6	30	und 50 g Pureekartoffeln,
1 „ Nachmittags	40	150,1	4,9	31	1 Semmel.
2 „ „	35	150,4	4,6	33	3 Uhr Kaffee, Semmel.
4 „ „	140	121	4,0	31	Abends: Milch, Eier, Brod.
6 „ „	40	38,4	1,2	32	
9 „ Abends	255	38,8	1,2	33	
6 „ Morgens	590	77,7	2,2	35	

2. D., junger Mann.

Zeit	Urinmenge	Cl	Br	Cl/Br	Bemerkungen.
7½ Uhr Morgens	—	—	—	—	7½ Uhr 8,8 g BrNa in Wasser
8½ „ „	165	196	4	49	gelöst.
9½ „ Vormittags	170	237,2	7,8	30	Ueber Tag salzarme Kost.
10 „ „	55	232	8	29	
11 „ „	65	207,8	7,2	29	
12 „ Mittags	65	207,7	7,3	28	
1 „ Nachmittags	60	182,8	6,8	27,7	
3 „ „	105	184,3	5,7	32	
4 „ „	75	173,9	6,1	28,5	
5 „ „	100	145,3	4,7	31	
6 „ „	225	57	3	29	
9 „ Abends	475	774	2,6	30	
6 „ Morgens	580	82	3	27,3	
8 „ „	85	169,2	5,8	29	

3. K., junger Mann. Vom 1. 3. bis 29. 3. grössere Dosen BrNa; am 10. 5. Versuch. Die Zeiten wurden hier nicht notirt.

	Urinmenge	Cl	Br	Cl/Br	Bemerkungen.
1.	86	31	Sp	—	Morgens nüchtern 8,8 g BrNa
2.	45	309,2	10,8	28	
3.	110	262	8	32	
4.	175	261,5	8,5	31	
5.	265	232,5	7,5	31	
6.	260	164,9	5,1	32	
7.	220	164,6	5,4	31	
8.	490	159,9	5,1	31	
9.	240	216,8	6,4	34	

4. Hedwig F., junges Mädchen. Vom 28. 6. bis 30. 6. 10 g BrNa bei salzarmer Diät. 31. 6. Versuch.

Zeit	Urinmenge	Cl	Br	Cl/Br	Bemerkungen.
6 Uhr Vormittags	—	—	—	—	Bis 10 Uhr nüchtern. Dann
9 „ „	—	91,7	3,8	11	ein Mehl-Pf. ohne Salz.
11¹/₄ „ „	—	51,4	4,6	11	1 Uhr Nachmittags aus-
2 „ Nachmittags	—	55,1	4,9	11	gehebert. Nach 1¹/₄ Uhr
5 „ „	—	69,3	5,7	12	im Laufe des Tages zwei
8 „ Abends	—	82	8	10,2	Liter Milch, entsprechend
6 „ Morgens	--	37,1	2,9	12	ca. 5 g ClNa.
9 „ „	—	54,8	5,2	10,5	

Die Constanz des Cl/Br-Quotienten ist eine überraschende. Schon in der 2. Stunde nach der Bromgabe ist diese Constanz erreicht und der Quotient hält sich dann bei kochsalzarmer Diät lange Zeit auf derselben Höhe. Da die Resorption des Brom bei der Darreichung per os einige Zeit in Anspruch nimmt, so muss der Ausgleich mit grosser Schnelligkeit erfolgen. Ich erinnere daran, dass bei den rothen Blutkörperchen dieser Ausgleich anscheinend momentan geschieht. Bei Mischung von Blutkörperchen mit isotonischer Bromnatriumlösung konnte auch bei schnellstem Arbeiten, sofortigem Centrifugiren der Ausgleich festgestellt werden.

Den ausserordentlich schnellen Ausgleich der beiden Halogene beleuchten auch die Versuche Frey's (10 und 11): Bei intravenöser Injection sollte man erwarten, dass der Bromgehalt des Blutes nach der Injection zunächst ein grösserer sein müsste, als später. Aber schon 15 Min. nach der Injection weist das Serum bereits denselben Bromspiegel auf wie 1 Stunde nachher, während der Chlorgehalt nur mässig gesunken ist. Es wäre wünschenswerth, diese Versuche an grösseren Thieren zu wiederholen.

Die Constanz des Halogenquotienten im Urin, wie ich sie in meinen Versuchen stets nachweisen konnte, spricht dafür, dass im Körper ein völliger Ausgleich stattgefunden hat. Allerdings wäre ja möglich, dass irgendwo im Körper noch Chlordepots sich befänden, die sich an dem Ausgleich nicht betheiligten, oder es könnten bestimmte Zellen des Körpers eine besondere Affinität zum Brom haben und dasselbe irgendwie verankern. Die Untersuchungen von Nencki und Schoumow-Simanowski sprechen nicht dafür, wenn auch, wie ich oben schon gezeigt, die Vertheilung Cl/Br im Körper wenigstens nach dem 1. Versuch keine gleichmässige ist.

Beim lebenden Menschen ist diese Frage in weitem Umfang zu studiren.

Zunächst galt es auch beim Menschen den Nachweis zu führen, das die Cl/Br-Quotienten im Urin und im Blut gleich sind. Wegen der Constanz des Quotienten im Urin ist dieser Nachweis leicht zu erbringen.

Sodann wurden alle möglichen Secrete und Körperflüssigkeiten in den Bereich der Untersuchung gezogen, zunächst der Magensaft, wie oben bereits erwähnt. Schon Külz hat nachgewiesen, dass das Brom als Bromwasserstoff im Magensaft ausgeschieden wird. Aus den Zahlen Nencki's und Schoumow-Simanowski's ist ein regelmässiges Verhalten der Halogene im Magensaft gegenüber dem Urin nicht zu erkennen.



Weiter untersuchte ich Pleuraexsudate, Ascites-, Anasarkaflüssigkeit, endlich Schweiss. Dieser wurde gewonnen von Menschen, die nach einem Reinigungsbad ein Lichtbad bekamen.

Die folgenden Zahlenreihen ergeben die Resultate dieser Untersuchungen:

5. R., nierenkranker Mann mit starken Oedemen. Er bekam am 6. 6. 10 g NaBr, am 7. und 8. 6. 5 g NaBr, am 9. 6. Aderlass und Anasarkapunction.

	Cl	Br	Cl/Br
Serum	102	4	25,5
Anasarka	107,7	4,3	25
Urin	107,7	4,3	25

6. B., nierenkranker Mann mit Oedemen. Pleuraerguss. Abends 10 g BrNa, am andern Morgen 10 Uhr Aderlass und Pleurapunction.

	Cl	Br	Cl/Br
Serum	100,2	3,8	26,3
Pleura	107,9	4,1	26,3
Urin 6 Uhr	106,5	3,5	30
„ 8 „	87,1	2,9	30
„ 10 „	96,7	3,3	29

7. B., Lebercirrhose, Ascites, keine Oedeme. Abends 10 g BrNa, am andern Morgen 11½ Uhr Ascitespunction.

	Cl	Br	Cl/Br
Serum	91,9	2,1	44
Ascites	99,8	2,2	45
Urin vorher . . .	19,5	0,5	39
„ nachher . . .	19,5	0,5	39

8. H., junge Frau. Seropneumothorax. Abends 10 g BrNa; am andern Morgen um 11 Uhr Punction.

	Cl	Br	Cl/Br
Pleuraexsudat . .	97,4	5,6	17
Urin 8 Uhr . . .	54,9	3,1	17
„ 10 „	74	—	—
„ 12¾ „	75,7	4,3	17

9. B., junger Mann. Er bekam am 27. 5. im Laufe des Tages 20 g BrNa bei kochsalzarmer Diät; am 28. 5., Morgens 7¼ Uhr, eine Mehlsuppe ohne Kochsalz; 1 Stunde später Ausheberung.

	Cl	Br	Cl/Br
Magensaft	107	8	10,8
Blutserum	95,4	11	12,6
Urin 7 Uhr	251	19	13
„ 8 „	107	8	13
„ 9 „	93,2	6,8	13

10. Derselbe Mann bekam am 2. 6. 20 g BrNa bei salzarmer Diät; am 3. 6. 8 Uhr Mehlsuppe ohne Salz; ¾ Stunde später gehebert.

	Cl	Br	Cl/Br
Magensaft	83	11	7,5
Blutserum	98,6	11,4	8,7
Urin 7 Uhr	236	24	9,7
„ 8 „	225	25	9,0
„ 9 „	72	8	9.0
„ 10 „	18	20	9,0



11. Z. Hypersecretio continua. Bekam vom 7.—15. 5. täglich 3 g NaBr; am 16. 5. 16 g NaBr.

	Cl	Br	Cl/Br
Nüchternes Magensecret	107	23	4,6
Blutserum	93	17	5,4

12. Derselbe. Abends nochmal 15 g BrNa; Morgens 8 Uhr Mehlsuppe; 1 Stunde später gehebert.

	Cl	Br	Cl/Br
Magensaft	86	19	4,5
Blutserum	80,5	18,5	4,9

13. Hedwig Fr. Der Versuch ist schon unter 4 angeführt.

	Cl	Br	Cl/Br
Magensaft	18,3	8,5	10,8
Urin 11¹/₄ Uhr	51,4	4,6	11

14. W. K., junger Alkoholiker. Er bekam am 26. 6. 10 g BrNa, 27. 6. 3 g BrNa, 1. und 2. 7. je 10 g BrNa. 3. 7. Versuch. Schwitzbad um 10 Uhr.

	Cl	Br	Cl/Br
Schweiss	137,1	12,9	10,6
Urin 8 Uhr	193,8	16,2	12
„ 9 „	102,7	7,3	14
„ 10 „	73,6	6,4	11,5
„ 11 „	64,2	5,8	11

15. S., junges Mädchen. Sie bekam am 12. und 13. 6 je 10 g BrNa.

	Cl	Br	Cl/Br
Schweiss (sehr kleine Menge)	85	5	17
Urin	152,4	7,6	20

Die Uebereinstimmung der Cl/Br-Quotienten ist eine befriedende. Wenn sich auch mehrfach geringe Abweichungen finden, so ist zu berücksichtigen, dass zum Theil die Mengen des zur Verfügung stehenden Materials nicht gross waren. So gut wie bei Urinen unter sich ist die Uebereinstimmug zwischen Blut und Urin, Magensaft etc. nicht immer. Da aber irgendwelche gesetzmässige Abweichungen sich nicht finden, vielfach auch die Uebereinstimmung eine vorzügliche ist, sind wir doch nach diesen Zahlen wohl zu dem Schluss berechtigt, dass in der That i m g a n z e n K ö r p e r e i n A u s g l e i c h z w i s c h e n B r o m u n d C h l o r s t a t t f i n d e t[1]).

Ist der Ausgleich ein vollkommener, so ist aus dem Quotienten Cl/Br ein Schluss erlaubt auf die im Körper vorhandene Cl-Menge. Geben wir z. B. abends 10 g BrNa und finden in dem morgendlichen Urin einen Quotienten von 30, so wäre anzunehmen, dass die 10 g BrNa = 5,68 g Kochsalz mit 170,4 g Kochsalz sich ins Gleichgewicht gesetzt hätten. Der Kochsalzbestand des Körpers betrüge 170,4 g.

1) Eine einzige Ausnahme scheint die Lumbalflüssigkeit zu machen. Während der Cl-Gehalt auch normaliter s t e t s deutlich höher ist wie im Serum, ist die Br-Menge in allen bisher untersuchten Fällen erheblich niedriger (z. B. Serum-Cl/Br-Quotient 15, Spinalflüssigkeit 32), und zwar nicht nur nach kürzerer Zeit, sondern anscheinend dauernd. Ich glaube nicht, dass dadurch ein erheblicher Fehler in unserer Berechnung entsteht.



Ich lasse die entsprechenden Zahlen von einer Reihe von Kranken hier folgen. In der Regel wurde abends 10 g BrNa gegeben. Der Quotient wurde im Urin des nächsten Morgens in verschiedenen Portionen ermittelt. Vor 2 Fehlerquellen muss man sich hüten. Die Kranken dürfen in den letzten Monaten kein Brom bekommen haben; der Magen darf nicht motorisch insufficient sein.

	Körpergewicht kg	Cl/Br-Quotient im Urin	Kochsalzbestand des Körpers g	pCt. des Körpergewichts
Frauen:				
1. J., 27 Jahre	58,5	31	176	0,3
2. Sch., 15 „	45,6	20	113,6	0,24
3. R., 20 „	45,7	23	130	0,3
4. W., 16 „	52,3	22	125	0,24
5. N., 23 „	50	24	136	0,27
6. Hp., 26 „	45	17	96,6	0,21
Männer:				
1. D., 21 „	57	25,5	145	0,26
2. E., 27 „	86,5	30	170,4	0,2
3. E.	61,2	28	159	0,26
4. H., 36 „	70,8	23	126	0,16
5. B. (Lebercirrhose, Ascites)	99,5	39	227,2	0,23
6. V. (Oedeme)	70,8	41	232	0,33
7. B.	61	30	170	0,28

Der Kochsalzgehalt des Menschen ist nach Bunge beim Neugeborenen 0,23—0,32 pCt. Für den Erwachsenen ergäbe das einen Werth von 160—220 g NaCl bei einem Gewicht von 70 kg.

Magnus-Levy[1]) hält diesen Werth für zu hoch beim Erwachsenen und vermuthet, dass der Körper dieses chlorärmer sei als der des Neugeborenen. Auf 100 g müsste man ihn mindestens veranschlagen. Für einen Menschen von 60 kg nimmt er einen Kochsalzgehalt von 140 g an. Das stimmt mit meinen Zahlen recht gut überein. Er beträgt bei Menschen mit normaler NaCl-Ausscheidung 0,20—0,30 pCt. des Körpergewichts. Der NaCl-Gehalt des Erwachsenen wäre also in der That etwas kleiner als der des Neugeborenen. Aber die Differenzen sind nicht erheblich.

Diese Uebereinstimmung der mittels der Brommethode erhaltenen Werthe mit den beim Neugeborenen gefundenen und für den Erwachsenen geschätzten, ist ein weiterer guter Belag für die Richtigkeit der Annahme des vollkommenen Austausches der beiden Halogene im Körper.

Einzelne Werthe weichen von dem mittleren Werth recht erheblich ab. So scheint der NaCl-Gehalt bei sehr fettreichen Leuten zu klein, besonders bei No. 4, der einen Procentzahl von 0,16 aufweist. Da das Fett einen sehr niedrigen Cl-Gehalt aufweist, ist das wohl verständlich. Nach den Analysen von Nencki, Schoumow-Simanowski beim Hunde weist das Fettgewebe einen Cl-Gehalt von 0,032 pCt. (Nierenfett) auf,

1) v. Noorden's Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels.



die Muskeln 0,03. Musculöse und fettreiche Menschen müssen also einen relativ geringen Kochsalzbestand haben.

Bei Oedematösen ist der Kochsalzbestand natürlich ein hoher. Immerhin muss die Kochsalzretention schon eine erhebliche sein, wenn sie in der Relation zum Körpergewicht zum Ausdruck kommen soll.

Jede Kochsalzretention ist mit einer entsprechenden Retention von Wasser verbunden und zwar, wenn wir den Kochsalzgehalt des Serums zu Grunde legen, im Verhältniss von 6 NaCl : 1000 Wasser oder 0,6 pCt. Eine nicht beträchtliche Kochsalzretention kann demnach nur eine undeutende Verschiebung des Verhältnisses NaCl : Körpergewicht hervorrufen.

Ob die Methode der Kochsalzbestimmung unter Umständen auch praktisch von Werth sein kann, lasse ich einstweilen dahingestellt.

Für die Therapie ergeben sich aus dem Verhalten des Brom im Körper sehr wichtige Fingerzeige.

Es ist unbedingt anzunehmen, dass die Bromwirkung der Brommenge im Körper proportional ist. Ich habe schon in meiner ersten Arbeit betont, dass es völlig zwecklos ist, andere Bromsalze als das NaBr zu geben, da die überwiegende Menge des Brom doch als Natriumsalz sich im Körper findet und die Kationen doch sofort wieder ausgeschieden werden. Ich habe vorgeschlagen, das BrNa in einmaligen grossen Dosen Abends zu geben. Nach den neueren Untersuchungen kann ich den Angaben verschiedener Autoren (v. Wyss, Ulrich, Maier, Steffen, Kümmel, Ammon) nur beistimmen, dass es zweckmässiger ist, das Brom bei kochsalzarmer Diät, über den Tag vertheilt, in den Speisen zu verabreichen.

v. Wyss[1]) und vor ihm schon Hoppe[2]) betont, dass es bei der Epilepsie wünschenswerth ist, den Schwellenwerth festzustellen, bei welchem die Anfälle ausbleiben, der anderseits nicht zur Vergiftung führt. Das ist zweifellos der richtige Weg. Nach v. Wyss liegt dieser Werth zwischen 2 und 3 NaCl/NaBr; nach Hoppe etwa bei 3—4 Cl/Br (molecular). Dieser Werth lässt sich aber durch kleine Bromdosen, wie man sie allgemein giebt, erst in Wochen erreichen, und es ist deshalb zweckmässig, in den ersten Tagen grosse Dosen bis 20 g BrNa täglich nehmen zu lassen (das entspricht etwa 11,36 g NaCl) bei kochsalzarmer Diät. Die 20 g BrNa können natürlich zum Salzen der Speisen benutzt werden. In 3—4 Tagen wird man den gewünschten Bromspiegel im Blut erreicht haben.

Man erhält den Quotienten nun weiter durch geringe Mengen Brom. Die Zufuhr Cl/Br muss sich nur ungefähr auf der gleichen Höhe halten. Wenn wir z. B. täglich 3 g BrNa zuführen, so dürfen wir dabei annähernd 6—9 g ClNa gestatten. Hier kann zweckmässig das von der Firma Roche hergestellte Sedobrol verwandt werden. Sicherlich ist diese Verabreichung besser, als die früher empfohlenen Brombrode (Bromopan), Zwiebacke etc.

Denselben Zweck erreicht man aber natürlich auch, und zwar billiger, wenn man die Suppen mit BrNa statt mit Kochsalz salzt. Das Wesent-

1) Deutsche med. Wochenschr. 1913. No. 8.

2) l. c.



liche ist immer nur die Berücksichtigung des Verhältnisses ClNa/BrNa der täglichen Zufuhr. Unter ständiger Controle des Urins wird es ein Leichtes sein, den Bromspiegel im Blutserum constant zu halten.

Für die übrige Bromtherapie betone ich nochmals, dass nur das BrNa in Betracht kommt, und dass man die so beliebten Gemische von Mixt. nervina, Sandow's brausendes Bromsalz doch ganz aufgeben sollte.

Auch hier dürften grosse Dosen, vertheilt über den Tag, am zweckmässigsten sein. Auch hier sollte man am 1. Tag eine grosse Dose, etwa 10 g, bei salzarmer Diät verordnen, dann aber täglich nur kleinere Dosen, deren Höhe sich stets nach der Kochsalzzufuhr zu richten hat.

Nun ist in jüngster Zeit von Strauss[1]) und nach ihm auch von Anderen empfohlen worden, das BrNa als Ersatz für das ClNa zum Salzen der salzarmen Diät bei Oedemen zu geben. Zur Begründung dieses Verfahrens führt man an die Untersuchungen Leva's[2]), an künstlichen ödematösen Thieren. Derselbe fand, dass das BrNa weniger zur Oedembildung führt wie das ClNa. Die Versuchsbedingungen berechtigen jedoch zn diesem Schluss nicht. Leva verglich in seinen Kaninchen-Versuchen die Oedembildung bei Gaben von 1,25 g Kochsalz und 0,976 g Bromnatrium. Diese sind aber keineswegs äquimolecular, es würden 1,25 g Kochsalz 2,2 g BrNa entsprechen. Die Bromthiere haben also molecular weniger als die Hälfte Brom als die Chorthiere Chlor bekommen. Ich muss also diesen Versuchen jede Beweiskraft absprechen.

Nach unseren Untersuchungen kann es keinem Zweifel unterliegen, dass auch bei der Oedembildung Chlor und Brom sich ganz gleich verhalten. Das Brom wird von Nephritikern genau so schlecht ausgeschieden wie das Chlor. Allerdings ist dieselbe Menge Bromnatrium weniger ödembildend als die gleiche Menge Chlornatrium. Dafür ist der Geschmack so viel weniger salzig. Nach unserer Prüfung ist der Geschmack einer NaCl-Lösung ebenso salzig als der einer äquimolecularen BrNa-Lösung[3]).

Dieser therapeutische Vorschlag, bei der salzarmen Kost mit BrNa zu salzen, ist demnach abzulehnen.

---

1) Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1910. No. 8 und Praktische Winke für die chlorarme Ernährung. Berlin 1910.

2) Diese Zeitschr. 1912.

3) Auch die Zellen, welche den Geschmack vermitteln, haben kein Unterscheidungsvermögen für Brom und Chlor.



XXVIII.

Aus der medicinischen Abteilung des Stadtkrankenhauses zu Altona
(Director: Prof. Dr. von Bergmann).

Fein zerteilte Pflanzennahrung in ihrer Bedeutung für den Stoffhaushalt.

Zugleich als Beitrag zur Lehre von der Celluloseverdauung.

Von

Dr. **Friedrich Wilhelm Strauch,**
Secundärarzt.

Wir dürfen an dieser Stelle von der Voraussetzung ausgehen, dass es von grösster Bedeutung ist, Gemüsesubstanzen dem Menschen zuzuführen.

Wie diese Voraussetzung nicht nur durch den Mineralbedarf des Säuglings, sondern gerade für den Erwachsenen durch zahlreiche Forderungen aus der Pathologie gestützt ist, das hat von Bergmann mit mir an hierfür geeigneter Stelle in den therapeutischen Monatsheften (Januar 1913) zu skizzieren versucht.

Friedenthal ging wohl von dem Gedanken aus, wie dem Säugling unabhängig von Jahreszeit und Klima die für ihn so nötigen Gemüse in aufgeschlossener und leicht verdaulicher Form und in genügenden Mengen gereicht werden konnten. Es erscheint ja oft das in gewöhnlicher Puréeform gereichte Gemüse fast unverändert in den Faeces des Kindes wieder.

Er suchte auch für den Erwachsenen die mit der Nahrungsverwertung zusammenhängende Arbeitsleistung herabzusetzen. So kam er darauf, die Gemüse in besonderer Weise so weit zu zerkleinern, dass ein feinstes Pulver entstand. Das Gewicht eines Teilchens wurde wie er schätzt auf unter 1 milliardstel Gramm herabgedrückt. Es ist sicher, dass in diesen Gemüsepulvern alle Cellulosehüllen der Zellen gesprengt sind und so der Zellinhalt den Verdauungssäften unmittelbar zugänglich wird. Es ist also schon a priori wahrscheinlich, dass das sonst so schlecht ausgenutzte Gemüse nun ideal verwertbar sein muss.

Es schien eine weit dankbarere Aufgabe als jene zahlreichen Prüfungen künstlicher Nährpräparate, hier sowohl in genau durchgeführten Stoffwechselversuchen wie durch zahlreiche klinische Beobachtungen zu prüfen, wie weit diese Form der Gemüse verwertbar ist. Wir baten deshalb Herrn Dr. Friedenthal, diese Prüfung durchführen zu dürfen.

Das ökonomisch grosszügige Problem, ob die Kraftquellen, die in jeder Pflanze enthalten sind und die, wie z. B. beim Heu, nur auf dem Umwege der durch das Heu gewachsenen und ernährten Haustiere bisher

der Körperökonomie des Menschen zu Gute kommen, ob diese Kraftquellen auch direct für den Menschen verwertbar sind, sei nur als Interessantestes unter den aufgeworfenen Fragen erwähnt. Mag hier schon die Appetenz unüberwindliche Schranken setzen, bei den Pulvern, die aus dem Menschen gewohnten Gemüsen gewonnen sind, ist das nicht der Fall, wie wir in unserer oben erwähnten klinischen Studie ausgeführt haben. Dort konnte gezeigt werden, dass die Gemüsepulver in Mengen, die den grössten Portionen frischer Gemüse entsprechen, ohne wesentliche Schwierigkeiten genommen werden, dass sicher keinerlei Reizung der Darmschleimhaut durch sie zu beobachten ist, ja dass im Gegensatz zu frischem Gemüse bei der Notwendigkeit einer Schonung des Intestinaltraktes die Gemüsepulver als physikalisch feinst zerteilte Substanzen geradezu als Nahrung indiciert sind, dass endlich die Gasbildung im Darm bei ihnen im Gegensatz wieder zum Gemüse in gewöhnlicher Zubereitung nicht in vermehrter Weise beobachtet wird, vielmehr überhaupt keine Rolle spielt.

Hier formulieren wir die Fragen unter dem Gesichtswinkel experimenteller Pathologie und Therapie:

1. Enthalten die Gemüsepulver (aus Schneidebohnen, jungen Erbsen, Spinat, Karotten, Wirsingkohl) Inhaltsbestandteile, etwa Glykoside, Bitterstoffe, Pflanzensäuren u. a. m., welche in der offen liegenden Form der feinsten Pulver irgendwie nachteilig sind, vielleicht wenigstens beim Genuss sehr grosser Mengen?
2. Wie ist die Ausnützung der Gemüsepulver im Vergleich zu der der frischen Gemüse, beurteilt einmal nach Massgabe der makroskopischen und mikroskopischen Beschaffenheit und der chemischen Zusammensetzung der Faeces, beurteilt aber vor allem durch das Studium der Bilanzen, insbesondere der Stickstoffbilanz.

Damit hängt die Frage der biologischen Wertigkeit des Gemüsepulver-N als Ersatz-N etwa im Sinne von Rubner und Thomas zusammen, und weiter die Frage: gelingt es, eine bleibende N-Retention durch Gemüsepulverzulage zu erzielen, also Eiweissansatz, quasi Eiweissmast.

3. Endlich beansprucht die Celluloseausnützung noch ein gesondertes, über das vorliegende engere Problem hinausgehendes Interesse.

Auf das Problem das Mineralstoffwechsels haben wir uns hier nicht eingelassen, erst recht nicht auf die Bilanz bestimmter Mineralbestandteile, ferner auch darüber keine Versuche angestellt, ob die Wertigkeit der rohen Gemüsesubstanz, d. h. der unveränderten protoplasmareichen Gemüsebestandteile eine besondere Rolle im Stoffhaushalt des Menschen spielt.

Der Vegetarianismus hat die grossen Nachteile seiner einseitigen Ernährungsform, nämlich die relative Eiweissarmut der Kost und ihr für



den Menschen allzu grosses Volumen ja selbst erkannt, Nährpräparate aus rein vegetabilischen Bestandteilen, hauptsächlich fein zermahlene Körnerfrüchte und Nussarten sind ja als „Kellogg'sche Präparate" den Vegetarianern bekannt. Ob eine besonders schlechte Ausnützung des Leguminoseneiweisses besteht, wie man nach den neuesten Untersuchungen von Osborne und Mendel an Ratten annehmen könnte, oder ob sie alles Pflanzeneiweiss betrifft, ist noch nicht genügend geklärt. Denkt man an die sehr abweichende Zusammensetzung in den Bausteinen des Pflanzeneiweisses, so liegt es nahe, die Wertigkeit des Pflanzeneiweiss-N für gering zu halten. In den verschiedenen Pflanzeneiweiss-Körpern ist z. B. der Glutaminsäuregehalt 16,5 bis 40 pCt., bei bekannten tierischen Eiweisskörpern 7 bis 11 pCt. (siehe die Tabelle von Thomas). Zum Teil aber liegt die schlechte Verwertbarkeit dennoch an der schlechten Ausnützung im Darm, das ist absolut gewiss. So konnte z. B. Constantinidi bei feiner Puréeform der Vegetabilien die bessere Ausnützung demonstrieren.

Immer bleiben zwei Fragen zu berücksichtigen: Die Verdaulichkeit im Sinne der Ausnützung im Darmrohre und die Verwertbarkeit des Verdauten in der Oekonomie („biologische Wertigkeit" im engeren Wortsinne).

Im Gegensatz zu den Getreidekörnern und Leguminosen sind die Gemüse arm an Reservestoffen und reich an wachsenden protoplasmatischen Bestandteilen, weshalb wir die oben gestreiften Nachteile vegetabilischer Kost nicht ohne weiteres auf die Gemüsesubstanz übertragen dürfen. Bisher freilich kamen diese Substanzen in Folge der schlechten Ausnützung quantitativ in der Nahrung am wenigsten in Betracht. Da die Cellulosehüllen hauptsächlich an dieser schlechten Ausnützung schuld waren, überschätzt man unwillkürlich den Cellulosegehalt der Gemüse. Es sei daran erinnert, dass Spinat z. B. nicht ganz 1 pCt. Rohfaser enthält, oder wenn man von der Trockensubstanz ausgeht, dass gut 90 pCt. andere ausnutzbare Bestandteile vorhanden sind, wenn nur die Rohfaserhülle die Ausnützung des Zellinhalts nicht mehr behindert.

Dass auch die Celluloseverdauung selbst durch das feine Zermahlen wesentlich verbessert wird, werden wir zeigen.

Die grob-mechanischen Wirkungen des Gemüses auf den Darm sind durch das Zermahlen vernichtet. Hierdurch kommt ein Teil des klinischen Nutzens in Fortfall (der Peristaltikreiz), die Gemüse werden aber als Nahrungsbestandteile bei Schonung des Darmes nun verwertbar. Dieses zu zeigen unternahmen wir, wie gesagt, an anderem Orte.

Wir wenden uns nun unseren Versuchen zu, die sich im wesentlichen auf die Beantwortung der drei oben aufgeworfenen Fragen in dieser Abhandlung beschränken sollen.

Auf Grund unserer Beobachtungen, die wir bei monatelanger Verabfolgung der Gemüsepulver an Magen-Darm-Gesunden (circa 100 Fälle) und Kranken (25 Fälle) zu machen Gelegenheit hatten, lässt sich die erste Frage gleich eingangs dahin beantworten, dass wir **niemals irgendwelche nachteiligen Folgen nach Genuss der pulveri-**



sierten Gemüse, selbst wenn sie in sehr erheblichen Mengen gereicht wurden, constatieren konnten.

Wenn auch hie und da der Geschmack der Gemüsepulver, die als Suppe oder in Breiform gegeben wurden, von Einzelnen als unangenehm empfunden wurden, so liess sich diesem Uebelstand doch meist durch Zusetzen von Geschmackscorrigentien wie Gewürzen, Fleischextractivstoffen u. a. abhelfen. In der grossen Mehrzahl der Fälle wurden die Gemüse gern genommen. Die Appetenz war eine gute. Nie traten irgendwelche Erscheinungen von Seiten des Magens, Schmerzen, Gefühl von Völle, Aufstossen, Uebelkeit oder Erbrechen auf. Die Darmtätigkeit wurde eher günstig beeinflusst, besonders gute Resultate hatten wir bei Darreichung der Gemüsepulver bei spastischen Darmzuständen (übererregbarer Darm) zu verzeichnen; auch sei hier nochmals betont, das wir bei Neigung zu Meteorismus (z. B. venöse Stauungen im Pfortadergebiet, Baucharteriosklerose, Darmstenosen u. a. m.) auch die pulverisierten Kohlarten (Wirsing) geben konnten, ohne eine subjektiv nachweisbare Mehrung der Gasbildung feststellen zu können, über die zum Teil günstige Wirkung ist a. a. O. berichtet.

Kurz, bei genauer täglicher Controlle des Befindens der einzelnen Personen, die mit zum Teil sehr grossen Quantitäten (bis 200 g Spinat) Gemüsepulver ernährt wurden, kamen niemals Symptome zur Beobachtung, die auf eine etwa in Folge des feinen Mahlprozesses zurückzuführende Aufschliessung schädigender Substanzen im Gemüse schliessen liessen.

Nun zur Cardinalfrage des ganzen Problems, das wir angingen. Wie steht es mit der Ausnutzung des Gemüsepulvers im Vergleich zu derjenigen frischen Gemüses? Mit der Beantwortung dieser Frage, die durch unsere Analysenzahlen gegeben ist, finden die beiden anderen oben aufgeführten Probleme ihre Lösung.

Es lag die Annahme nahe, dass die Gemüse in so feiner Form wie wir sie reichten, gut ausgenützt werden würden; doch wurden unsere Erwartungen in verschiedener Hinsicht übertroffen.

Makroskopisch wie mikroskopisch wiesen die Stühle, die nach Verabfolgung der Pulver entleert wurden, weitgehende Unterschiede auf im Vergleich zu den Fäces nach Genuss frischen Gemüses.

Zunächst wird das Volumen der letzteren weit grösser als das der Pulverstühle bei Darreichung gleicher N-Mengen in Gestalt der Gemüse. In Verhältniszahlen lässt sich dies etwa so ausdrücken, dass auf 1 Volumen Pulverstuhl 3—5 Volumina Gemüsestuhl kamen. Hauptsächlich beruht dieser Unterschied auf dem grossen Wassergehalt der Stühle nach Verabfolgung frischer Gemüse. Dies kommt so recht zum Ausdruck bei Vergleichung des trockenen Kotes, wobei sich die Volumina der Pulverstühle zu denen der Stühle nach Genuss von frischem Gemüse etwa verhalten wie 1 : 2. Dass beispielsweise nach Genuss von frischem Spinatgemüse in Puréeform, — wie wir diese Nahrung meist zu geniessen pflegen — die Stühle quantitativ sich nicht wesentlich von denjenigen nach Einnahme pulverisierten Gemüses unterscheiden, ist ohne weiteres



verständlich. Die Stuhlentleerungen nach Pulverdiät waren meist breiig-wurstförmig. Namentlich nach Genuss frischen Gemüses, insbesondere von Bohnen und Carotten, also vorwiegend Gemüsen, die wir in mechanisch ziemlich grober Form zu uns nehmen, wiesen die Fäces reichlich Cellulosefasern und zum Theil fast unveränderte Reste der vegetabilischen Nahrung auf, während die Pulverstühle einen homogenen Brei darstellten. Diesem makroskopischen Verhalten waren die mikroskopischen nach Adolf Schmidt's Stuhluntersuchungsmethodik erhobenen Befunde analog. Hier nur ganz vereinzelte Stärkereste, dort zahlreiche, sich mit Lugol'scher Lösung blau und violett färbende, also cellulosehaltige grob und fein structurierte Gebilde. Die Reaction der Stühle war fast stets schwach alkalisch oder schwach sauer. Nachgärungen im Sinne der alkalischen Eiweiss- oder sauren Kohlehydratgärung wurden nie beobachtet.

Um nun die Ausnützung des Gemüsepulvers im Vergleich zu dem entsprechenden frischen Gemüse zu studieren, wurden verschiedene, sich über eine längere Zeitperiode erstreckende Stoffwechselversuche angestellt. Unsere Untersuchungen betrafen in erster Linie die Ausnutzung von Spinat- und Bohnenpulver.

Besonders genau konnten verschiedene praktisch wesentliche Fragestellungen, namentlich die Resorption der Gemüsepulver (Eiweiss, Cellulose) an der Hand einer an einem Arzte ausgeführten, über 14 Tage lang ausgedehnten Stoffwechselanalyse beantwortet werden. Die Ergebnisse dieser Stoffwechseluntersuchung, bei der neben der N- auch die Cellulose-Bilanz und calorischen Bestimmungen der Fäces und der Nahrung festgestellt wurden, beanspruchen ein besonderes Interesse, weil so lange durchgeführte Cellulosebilanzen noch nicht vorliegen. Herrn Dr. med. Jagielski, der sich bereit fand, die Versuche an sich selbst durchführen zu lassen, sei bestens für die Bereitwilligkeit gedankt, mit der er sich allen Massnahmen mit peinlichster Sorgfalt unterzog.

I. Methodik der Stoffwechselversuche.

Zunächst einige Bemerkungen zur allgemeinen Methodik!

Während der Versuchstage lebten die Versuchspersonen unter möglichst gleichen Bedingungen, d. h. sie hielten täglich eine bestimmte Zeit von absoluter körperlicher Ruhe (wechselnd mit ruhiger Gehbewegung) inne. Die genau abgewogenen und controllierten Nahrungsmengen wurden stets zur gleichen Stunde gereicht. Nach Möglichkeit wurde eine über mehrere Tage sich erstreckende Vor- und Nachperiode bei den einzelnen Stoffwechselversuchen eingeschaltet, ferner waren wir bestrebt, bei der Versuchsperson möglichst gleichmässige Harn-N-Zahlen zu erzielen, ehe wir begannen.

Die 24 stündige, von morgens 8 Uhr bis zur analogen Stunde des folgenden Tages gesammelte Urinmenge sowie der in 24 Stunden entleerte Kot wurde den einzelnen Berechnungen zugrunde gelegt. Der Stuhlgang wurde je nach der näheren Anordnung des Versuches periodenweis meist mehrere Tage umfassend, mit Carmin oder Kohle abgegrenzt,



gesammelt. Die Bestimmungen wurden an einem Bruchteil der gesamten Kotmenge vorgenommen und die erhaltenen Werte dann auf die einzelnen Tage der Perioden verteilt.

Bei allen Bestimmungen wurden selbstverständlich Doppelanalysen ausgeführt.

Wie in der Nahrung (Stoffwechsel Jagielski) wurde auch im Urin und Kot der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt.

Die Berechnung des in der Nahrung gereichten Stickstoffs wurde nach der von Steyrer[1]) angegebenen Methode vorgenommen. Bei grosser Zeitersparnis ergeben sich so exactere Werte wie bei der gewöhnlich geübten Methode der Stickstoffbestimmung als Summe aller Einzelbestimmungen der die Mahlzeit ausmachenden Speisen (s. die Ausführungen bei v. Bergmann, diese Zeitschrift 1909, Band 5). Die Calorienbestimmungen wurden in der Nahrung und im Kote mittels der Berthelot'schen Bombe ausgeführt. Von der Feststellung des Brennwertes im Urin wurde, weil für unsere Zwecke ganz unwesentlich, abgesehen. Der in Pastillen gepresste Kot sowie die beiden nach der Methode von Steyrer gewonnenen Teile der Nahrung, das fettfreie Pulver und die in Aether extrahirten Fettsubstanzen der Mahlzeit wurden in der Berthelot'schen Bombe verbrannt, das Pulver als Pastillen, der Aetherextract auf Celluloseblöckchen.

Die Cellulose wurde in einem Stoffwechselversuche nach der Methode von Lohrisch und Simon[2]) in dem fettfreien Pulver, also den Gesamteinnahmen, sowie in den Fäces bestimmt.

Entgegen dem Urteil von Scheunert[3]), der diese Methode für unzuverlässig hält, bekamen wir bei häufigen Controllanalysen verhältnissmässig gut übereinstimmende Werte. Die durchschnittliche Differenz der Zahlen der einzelnen Bestimmungen betrug 0,3. Wenn auch die Methode mancherlei nicht zu leugnende Mängel aufweist, ein Teil der Cellulose dürfte durch KOH und H_2O_2 zerstört werden und somit bei der Ausfällung verloren gehen, so ist dennoch diese Methode bislang die einzige, die wir zum quantitativen Cellulosenachweis besitzen. Jedenfalls sind im Rahmen unserer Versuche die erhobenen Analysenbefunde durchaus verwertbar. Während die Cellulosebestimmung im Kote bis $1^1/_2$ Tage Zeit beansprucht, dauerte eine in der Nahrung vorgenommene Analyse bis $2^1/_2$ Tage.

IIa. Ausnutzungsversuche mit Spinatpulver.

Wir führten zunächst eine Beobachtung bei Darreichung von Spinatpulver aus. Die Mitteilung unserer diesbezüglichen Resultate sei nur cursorisch gehalten, da wir zunächst nur auf die Kotverhältnisse (N)

1) Diese Zeitschr. 1907. Bd. 4. S. 720.

2) Die constant trockene Substanz wird mit 50 proc. Kalilauge und 30 proc. Wasserstoffsuperoxyd behandelt, darauf die Cellulose mit 96 proc. Alkohol ausgefällt. Das dann restierende graue Pulver wird verascht; Pulver-Asche = Cellulose. Näheres vergl. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1904. Bd. 42. S. 55; 1906. Bd. 47. S. 215.

3) Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 20. S. 10.



Calorien) achteten, doch gibt uns auch dieser rudimentäre Versuch ein anschauliches Bild von der Ausnutzung des gereichten Gemüsepulvers.

Einige anamnestische und klinische Daten über die Versuchsperson schicke ich voraus.

Anamnese: Herr P. H., 28 Jahre alt, Arbeiter aus B.

Seit 1904 als Schriftsetzer in einer Druckerei thätig (giesst die bleiernen Schriftplatten); seit ca. 2 Jahren Bleikoliken, hartnäckige Stuhlverstopfung (Bleistiftkot), zeitweise mit starken Durchfällen alternierend; oft ziehende Schmerzen in Armen und Beinen, keine Lähmungen! Vor 12 Jahren Tripper, 1909 Syphilis (1 Schmierkur, 2 Spritzkuren); war 1 Jahr kinderlos verheiratet.

Status praesens: Sehr schlank gebauter, 1,74 m langer, 59 kg schwerer junger Mann. Ernährungszustand leidlich. Hautfarbe nicht besonders blass, 24 Volumenprocent Hämoglobin (nach Plesch). Poikilocytose, keine punktförmige Degeneration der Erythrocyten, einige bohnengrosse, harte indolente Drüsenschwellungen in den Leistenbeugen. Geringe rachitische Thoraxdeformität. Herz nicht vergrössert, 2. Aortenton gespalten. Puls regelmässig, klein, Arterie zart, Blutdruck nicht erhöht.

Lungen percutorisch und auscultatorisch o. B.

Verdauungsapparat: Kein Bleisaum, Zahnfleisch etwas aufgelockert, Zunge belegt, Mundhöhle sonst o. B. Abdomen normal configurirt, allenthalben druckempfindlich, kein besonderer Palpationsbefund. Magen-Darmkanal (functionell und röntgenologisch) intact. Urin frei von Eiweiss und Zucker. Nervensystem ohne pathologischen Befund. Wassermann +++.

Es handelt sich somit um einen Fall von chronischer Bleiintoxication. Da die Versuchsperson während ihres langen Krankenhaus-Aufenthaltes nie Koliken, spastisch obstipirten Stuhlgang oder andere an die durchgemachte Bleivergiftung erinnernde Symptome zeigte, dürfen wir die während unseres 10 tägigen Stoffwechselversuches gewonnenen Befunde durchaus als an einem magendarmgesunden Individuum erhobene betrachten. Während der Durchführung des Stoffwechselversuches war das Befinden der Person stets ein gutes.

Dieselbe erhielt eine gemischte Kost. Die Tagesration bestand in 2 weichgekochten Eiern, gekochtem, magerem Rindfleisch, gekochtem Reis, Grahambrot, Butter und Haferschleim (50 g Hafergrütze in 350 ccm Wasser gekocht). Ueber die näheren Daten orientiert Tabelle No. I.

Als Getränke wurden je $1/2$ Liter Milch und dünner Kaffee gereicht. Diese genau abgewogene, täglich controllierte Diät erhielt die Versuchsperson während der ganzen Periode; die Nahrung wurde stets ganz aufgegessen. Die angeführten Werte für den N-Gehalt der Einnahmen sind, da sie zunächst nur ganz approximativ bekannt sein sollten, den König'schen Tabellen entnommen. Durchschnittlich war die Versuchsperson auf 2000 Calorien eingestellt.

Zunächst sei bemerkt, dass das dargereichte Spinatpulver 5,26 pCt. N, 10,45 pCt. H_2O enthielt, während sich die entsprechenden Werte bei frischem Spinatgemüse auf 5,13 pCt. N und 92,76 pCt. H_2O beliefen. Der calorische Brennwert des frischen Spinats stellte sich auf 31,7 Calorien, der des Spinatpulvers auf 349,5 Calorien (auf 100 g nicht zur Constanz getrocknete Substanz berechnet).



Tabelle No. I. (Versuch IIa.)

Datum 1912	Einnahmen	N	Kot				
			frisch	trock.	Form — Farbe	N	Cal.
21. 5.	Freie Diät	—	373	74	breiig dunkelbraun	3,12	—
22. 5.	Milch 500, Kaffee 500, 2 Eier, Butter 100, Rindfleisch 100, Reis 100, Grahambrot 100, Haferschleim 400	ca. 14,0	210,5	31	breiig grünlich	1,42	134
23. 5.	Analog wie am 22. 5.	14	210,5	31		1,42	134
24. 5.	**+ 1400 frischer Spinat** + 1½ Liter Wasser	14,0 + 5,2 ca. 19,2	151	41	Wurstform grünlich	1,17	158
25. 5.	Analog wie am 24. 5.	19,2	151	41		1,17	158
26. 5.	Diät vom 22. 5.	14,0	292	47	do.	1,72	176
27. 5.	**+ 100 Spinatpulver**	19,2	136,5	27	do.	1,14	136
28. 5.	Analog wie am 27. 5.	19,2	136,5	27		1,14	136
29. 5.	Diät vom 22. 5.	14	180	28,5	breiig grünlich	1,08	154
30. 5.	Analog wie am 22. 5.	14	180	28,5		1,08	154

Der N-Gehalt der Kost betrug in der Vorperiode (22. und 23. 5.) ca. 14,0 g, hierzu wurden in der ersten Hauptperiode (24. und 25. 5.) 5,2 g in Gestalt von 1400 g frischem Spinatgemüse zugelegt. Insgesamt erhielt also die Versuchsperson während dieser Tage etwa 19 g N. Da die 1400 g betragende Spinatmenge schwer zu bewältigen war, sträubte sich die Versuchsperson, die vorgeschriebene Diät in der Folgezeit zu sich zu nehmen. Nur mit Mühe gelang es, sie zu bewegen, am 26. 5. die gleiche Kost (unter Ausschluss der Gemüseportion) zu verzehren. So konnte erst am 27. und 28. 5. Spinatpulver in gleicher N-Menge wie die des frischen Gemüses (100 g Pulver = 5,2 g N) verabfolgt werden. Das pulverisirte Gemüse — ein Esslöffel fasst ca. 20 g — wurde in der Haferschleimsuppe zum Mittagessen gereicht. Von dem eingeführten N wurde genau so viel resorbiert wie nach dem Genuss des frischen Spinates, nur musste eine sehr erhebliche, 14 mal so grosse Quantität an frischem Gemüse gegeben werden, um dem Körper eine dem Spinatpulver gleiche Menge an N zuzuführen.

Wir reichten so grosse Mengen, um möglichst deutliche Ausschläge, was die Resorptionsverhältnisse anlangt, zu erhalten, um keinen Irrtümern oder zweideutigen Resultaten ausgesetzt zu sein.

Die Calorienbestimmung wurde in dem Versuche nur im Kote ausgeführt. Die Doppelanalysen stimmten gut überein. Die ermittelten Zahlen stehen in Analogie zu den N-Befunden der einzelnen Perioden. Nach Darreichung des Gemüsepulvers gingen durch den Kot pro Tag 136 Calorien unverwertet fort, während sich die Kotcalorien nach den Gemüsetagen täglich auf 158 beliefen. D. h., die calorische und N-Ausnutzung des Spinatgemüses wie Spinatpulvers ist annähernd die gleiche.

Dieser Befund erklärt sich daraus, dass schon die Zubereitung des Spinates in gewiegter Form, obwohl sie, mechanisch genommen, weit gröber ist, zu glänzenden Ausnutzungsbedingungen mindestens in einzelnen Fällen (z. B. bei unserer Versuchsperson) führt, ganz im Gegensatz zum Bohnengemüse, wie wir jetzt zeigen werden.

IIb. Ausnutzungsversuche mit Bohnenpulver.

Im Folgenden sei auf den am exactesten und längsten an Herrn Dr. J. durchgeführten Stoffwechselversuch bei Darreichung von Bohnenpulver eingegangen.

Die 25 jährige, 162 cm lange, 68 kg schwere Versuchsperson ist ein völlig gesunder Mensch. Während der ganzen Versuchsdauer war ihr Befinden stets ein gutes, nur empfand sie nach Genuss der grossen Bohnen-Conservenmenge (20. 6.) ein vorübergehendes Druckgefühl in der Magengegend. Der Stuhlgang, der mit Ausnahme eines Tages (21. 6.) täglich entleert wurde, war nie diarrhoisch, meist grünlich, dickbreiig, z. T. geformt. Die Menge des frischen Kotes nach Genuss des pulverisierten Bohnengemüses belief sich auf 312 g. Nach Einnahme der Bohnenconserven war der Kot sehr voluminös (571 g). Obgleich keine Durchfälle beobachtet wurden, war die Passage des Kotes eine beschleunigte. Am 20. und 21. 6. wurden täglich je 2 Stühle entleert. In demselben fanden sich einige Bohnen völlig unverändert wieder. Schleimabgang oder irgendwelche Reizungszustände des Intestinaltractus wurden niemals während des Stoffwechselversuches beobachtet.

Die Urinmenge unterlag nur geringen Schwankungen. Dass die Quantität des Urins sich öfters um 800 bis 900 ccm bewegte, dürfte auf die grosse Hitze, die Ende Juni 1912 hier herrschte (vermehrte Schweisssecretion der Versuchsperson) zurückzuführen sein. Das Körpergewicht wies nur unwesentliche, sich in physiologischer Breite haltende Schwankungen auf, nur am 19. und 20. 6. war eine grössere Gewichtszunahme zu verzeichnen. Ueber weitere Einzelheiten des N- und calorischen Stoffwechsels giebt Tabelle No. II Aufschluss. Nach allmählich vorgenommener Entziehung des animalischen N (aus der zuerst zusammengestellten Diät wurde die Ration an Fleisch und Eiern allmählich verringert, dann ganz gestrichen) bekam die Versuchsperson am 13. und 14. 6. eine N-arme, vorwiegend aus Kohlehydraten und Fett bestehende Kost (Spinat, Erdbeeren, Weissbrot, Zwieback sowie Fett in Gestalt von Butter, Speck und Käse). Die täglich gereichte Nahrung enthielt ca. 9 g N (approximativ nach Königs Tabellen). Vom 15.—17. 6. dauerte die eigentliche Vorperiode. Aus der eben angeführten Diät wurde dann noch der Holländer Käse, der 4,4 pCt. N enthielt, fortgelassen. Insgesamt wurden pro Tag laut unserer Nahrungsanalyse (am 16., 19. und 21. 6. ausgeführt) nur 6,30 g N, eine Kost von 2871,6 Calorien gereicht. Bei dieser N-Einnahme wurden durchschnittlich 7 g N im Urin ausgeschieden. Der Kotstickstoff betrug während dieser Versuchsperiode 2 g. Es gelang uns begreiflicherweise nicht, bei dieser Ernährung die Versuchsperson ins N-Gleichgewicht zu bringen. Sie hielt sich in einer N-Unterbilanz von durchschnittlich 2,9 g. Das Körpergewicht hielt sich trotzdem annähernd constant. Um ein Urteil über die Verwertbarkeit des Gemüse-Eiweisses für den Stoffwechsel, speciell für den N-Ansatz zu haben, war uns die negative Bilanz der Vorperiode gerade erwünscht.

Die Periode des Hauptversuchs gliedert sich in 2 je 2 Tage umfassende Abschnitte. Das eine Mal wurde zu der nach N und Calorienwert bekannten Nahrung Bohnenpulver, das andere Mal frisches Bohnengemüse gegeben.

Das Bohnenpulver hat nach unserer Analyse 3,54 pCt. N, falls man es bei 100° unter Gewichtsconstanz bringt. In 100 g nicht zur



Tabelle No. 11. [illegible]

Datum 1912	Einnahmen	Cal.	N	Urin Menge	Urin S.-G.	Urin React.	Urin N	Kot Form	Kot frisch	Kot trock.	Kot const. trock.	Kot N	Kot Cal.	Gesammt-N	Resorbiert	Bilanz-N	Körpergewicht kg
11. 6.	Freie Diät	—	—	1550	1020	sauer	15,960	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12. 6.	Freie Diät (Kein Fleisch! Keine Eier!)	—	—	1150	1019	„	10,741	fest-breiig braun	96	28	25,4	1,648	134,4	—	—	—	—
13. 6.	Thee 1300, Wasser 170, Zwieback 90, Weissbrot 170, Spinat 250, Speck 50, Käse 50, Butter 90, Erdbeeren 250	—	ca. 9 g	875	1018	„	9,465	do.	81	23	21,8	1,304	113,3	10,769	ca. 7,70	ca. − 1,76	68,200
14. 6.	Analog wie am 13. 6.	—	do.	1090	1015	„	8,850	fest-weich geformt grünlich	81	23	21,8	1,304	113,3	10,154	ca. 7,70	ca. − 1,15	68,200
15. 6.	Thee 1100, Zwieback 90, Weissbrot 170, Spinat 250, Speck 100, Butter 90, Erdbeeren 250	2871,6	6,30	820	1015	„	7,954	do.	132	38	34,5	2,135	179,5	10,089	4,17	− 3,79	− 200 68,000
16. 6.	Analog wie am 15. 6.	**2871,6**	**6,30**	1240	1011	„	6,968	do.	100	27	34,5	2,135	179,5	9,103	4,17	− 2,80	+ 200 68,200
17. 6.	do.	2871,6	6,30	840	1014	„	6,384	do.	159	43	34,5	2,135	179,5	8,519	4,17	− 2,22	− 200 68,000
18. 6.	+ 170 **Bohnenpulver**	2871,6 + 661,8 **3533,4**	6,30 + 5,36 **11,66**	930	1017	schwach sauer	6,845	fest-breiig grünlich	312	81	77,1	3,877	455,2	10,722	7,79	+ 0,94	68,000
19. 6.	do.	**3533,4**	6,46 + 5,36 **11,82**	1970	1008	„	7,276	dickbreiig grünlich	312	81	77,1	3,877	455,2	11,153	7,95	+ 0,67	+ 500 68,500
20. 6.	Thee 1000, Zwieback 90, Weissbrot 70, Spinat 250, Speck 50, Butter 60, Erdbeeren 135 + 825 **Bohnenconserven**	1724,1 + 301,1 **2025,2**	4,48 + 2,68 **7,16**	800	1012	„	6,432	breiig	571	99	95,2	2,817	664,7	9,249	4,35	− 2,08	+ 300 68,800
21. 6.	do.	**2025,2**	**7,16**	980	1011	„	6,311	do.	571	99	95,2	2,817	664,7	9,128	4,35	− 1,96	− 500 68,300
22. 6.	Analog wie am 20. und 21. 6. **ohne Bohnen**	**1724,1**	**4,48**	830	1011	„	8,524	—	—	—	19,6	1,071	119,6	9,595	3,41	− 5,11	+ 200 68,500
23. 6.	do.	1724,1	4,48	690	1015	„	6,658	dick geformt	129	41	19,6	1,071	119,6	7,729	3,41	− 3,24	+ 200 68,700
24. 6.	Ohne Diät	—	—	1560	1020	„	13,384	breiig grünlich	336	68	67,9	3,814	450,8	17,198	—	—	− 700 68,000
25. 6.	do.	—	—	1670	1018	„	14,361	breiig hellbraun	280	75	67,9	3,814	450,8	18,175	—	—	68,000

Constanz getrockneten Pulvers waren 3,16 N enthalten, H_2O-Gehalt = 10,05 pCt. Die Analysenzahlen des frischen Bohnengemüses waren 3,46 pCt. N, 90,55 pCt. H_2O. Der calorische Brennwert der Bohnenconserven betrug 36,5 Calorien, der des Bohnenpulvers 389,3 Calorien.

Zum Teil wurde das Pulver mit dem Spinat, der in der Diät gereicht wurde, teilweise in Wasser gelöst, verabfolgt. Die Einnahme an Getränken, Wasser resp. dünnem Tee betrug täglich ca 1 Liter (vergl. Näheres Tabelle II).

Das gereichte Pulvervolumen war äusserst gross, da das Bohnenpulver ein sehr geringes specifisches Gewicht besitzt. Ein Esslöffel fasst ca. 20 g, und 170 g wurden gereicht. Nur mit äusserster Energie bezwang die Versuchsperson diese Pulverquantität. Es wurden also 170 g Pulver = 5,36 N, zu den 6,30 N der sonstigen Nahrung hinzugegeben. Die gesamte N-Einfuhr betrug somit 11,66 g. Während der Urin-N keinen wesentlichen Unterschied im Vergleich zu dem in der Vorperiode gefundenen Werthe aufwies, also offenbar eine erhebliche N-Retention (Ansatz?) stattfand, gingen im Kote nur 2 g mehr, genau 1,7 g zu Verlust. Die N-Bilanz wurde also positiv, desgleichen war am 20. und 21. 6. eine Körpergewichtszunahme zu constatieren.

Der 2. Teil des Hauptversuchs wurde folgendermassen angeordnet. Da es der Versuchsperson unmöglich war, die dem Gemüsepulver-Stickstoff gleiche N-Menge in Form der Bohnen-Conserven zu verzehren (170 g Bohnenpulver = 5,36 N = 1770 g frisches Bohnengemüse!), so musste der Versuch dahin abgeändert werden, dass nur die Hälfte des Stickstoffs, nämlich 825 g Bohnengemüse = $\frac{5,36\ N}{2}$ = 2,68 N gegeben, ferner die übrige Nahrung: Weissbrötchen, Butter, Speck und Erdbeeren in reducierter Menge (vergl. Tabelle) verabfolgt wurde, um Magenstörungen der Versuchsperson vorzubeugen. Schon hierbei zeigte sich, dass Gemüsemengen in Form der Pulver genossen werden konnten, die als frisches Gemüse zu verzehren dem Menschen ganz unmöglich ist.

In dem 2. Teile der Hauptperiode, also den Tagen mit frischem Gemüse, erhielt die Versuchsperson mit der Nahrung 4,48 g N; dazu addierten sich 2,68 g N des frischen Bohnengemüses, im Ganzen 7,16 g N, somit etwas mehr als die Hälfte der N-Einnahme während der beiden vorhergehenden Tage des Hauptversuches, den Tagen mit Bohnenpulver. Auch nun blieb der Urin-N fast unverändert, dagegen belief sich der Kot-N auf 2,8 g. Die N-Resorption des gereichten Gemüses war also eine weit schlechtere wie die des Pulvers, obwohl die Bedingungen für die Resorption des frischen Gemüses insofern günstiger waren, als viel geringere Mengen gereicht wurden. Während der Darreichung des getrockneten Gemüses positive, bei Verabfolgung von frischem Gemüse negative Bilanz! Dies ganz eindeutige Resultat ist gewissermassen der Mittelpunkt unseres Problems, dabei ist zu berücksichtigen, dass nicht nur die Ausnutzung des Pulvers doppelt so gut ist, sondern dass die gereichte Menge des Bohnengemüses fast einen Maximalwert darstellt dessen, was



ein Mensch in 24 Stunden davon verzehren kann, während, wie wir später sehen werden, an Gemüsepulver noch mehr wie diese doppelte Menge genossen werden kann. Damit ist die Möglichkeit gegeben, an Gemüsestickstoff, Gemüsesalzen u. s. w. ganz wesentlich mehr zu reichen, als sonst möglich ist, ein Gesichtspunkt, der für die Klinik von Bedeutung ist.

Eine zweitägige Nachperiode, in der die Diät der vorhergehenden Tage ohne Gemüse (in pulverisierter oder frischer Form) gegeben wurde, ferner zwei weitere Tage, an denen keine bestimmte Diät innegehalten, aber Kot und Urin wie bisher gesammelt und auf N untersucht wurden, beschlossen den Stoffwechselversuch.

Sehr schnell stellte sich in der Nachperiode der Kot-N auf dieselbe Grösse wie in der Vorperiode ein, ferner war wieder eine sichere Unterbilanz zu beobachten.

Wir sind demnach berechtigt, die Befunde der Vorperiode, sowie die bei Darreichung von getrockneten, pulverisierten Bohnen gewonnenen Resultate procentual in Parallele zu setzen zu den während der Nachperiode und bei Verabfolgung der frischen Bohnen erhobenen Werte.

In einfacher Weise lässt sich die Ausnutzung des frischen der des pulverisierten Bohnengemüses in folgender Weise gegenüberstellen:

I.

Kot-N (in Vorperiode: 15.—17. 6.) . . = 2,135 g pro die
" (in Hauptperiode bei Gemüsepulver-Einnahme: 18. u. 19. 6.) = 3,877 g " "
also nicht resorbierter Gemüsepulver-N . = 1,742 g " "

Nun verhält sich der in 170 g Gemüsepulver gereichte N zu dem nicht resorbierten Gemüsepulver-N $\frac{\text{wie } 5{,}36}{\text{zu } 1{,}74} = \frac{32{,}5}{100{,}0}$; d. h. von 100 g N des Bohnenpulvers wurden 32,5 g nicht, also **67,5 g resorbiert.**

II.

Kot-N (in Nachperiode: 22. und 23. 6.) . . . . = 1,071 g pro die
" (in Hauptperiode bei Gemüseconserven-Einnahme: 20. und 21. 6.) . . . . . = 2,817 g " "
also nicht resorbierter Gemüseconserven-N . . . . = 1,746 g " "

Es verhält sich der in 825 g Bohnenconserven gereichte N zu dem nicht resorbierten Bohnenconserven-N $\frac{\text{wie } 2{,}68}{\text{zu } 1{,}74} = \frac{65{,}14}{100{,}0}$; d. h. von 100 g N der Bohnenconserven wurden 65,14 g nicht, folglich **34,8 g resorbiert.**

Somit: $\frac{\text{Resorbierter Bohnenpulver-N (in pCt.)}}{\text{Resorbierter Bohnenconserven-N (in pCt.)}} = \frac{67{,}5}{34{,}8} = \frac{1{,}936}{1{,}000}$

abgerundet = 2 : 1.

Das Bohnenpulver wird doppelt so gut ausgenutzt wie das frische Bohnengemüse, was die N (Eiweiss)-Resorption anbelangt.



Nun zur Betrachtung der Ergebnisse unserer calorischen Bestimmungen.

Wir hoben schon früher hervor, dass wir zwar den Brennwert der eingeführten Nahrung sowie den des Kotes bestimmten, die Feststellung der Calorien im Urin aber vernachlässigen zu dürfen glaubten; wir suchten die Resultate der Stickstoffausnutzung durch gleichzeitige Berücksichtigung des calorischen Umsatzes gewissermassen zu controllieren und zu stützen.

Der Brennwert von 100 g Bohnenpulver in nicht constant getrocknetem Zustande untersucht betrug 389,3 Calorien, der des frischen Bohnengemüses (100 g) 36,5 Calorien, also ist über 90 pCt. Wasser in den Bohnenconserven. Das pulverisirte Bohnengemüse ist somit relativ calorisch hochwerthig; analog verhält sich der Brennwerth von Spinatpulver (100 g = 439,1 Calorien), während 100 g frischer Spinat 31,7 Cal. entspricht.

In der Vorperiode des in Rede stehenden Stoffwechselversuches wurden bei Einfuhr von 2871 Calorien 179 Calorien nicht verwertet. Während des Hauptversuches bei Zugabe von 170 g Bohnenpulver zur übrigen Nahrung wurden insgesamt 3533 Calorien aufgenommen, davon erschienen nur 455 im Kote wieder, während bei Verabfolgung von frischem Bohnengemüse, dessen Volumen bekanntlich nur der halben Menge des gegebenen vegetabilischen N entsprach, 664 Calorien durch den Kot zu Verlust gingen. In der Nachperiode wurde dann wieder eine gute calorische Ausnutzung der Kost beobachtet.

Die Aufstellung der calorischen Werte ist in vorliegendem Falle ein getreues Spiegelbild der N-Bilanz. Bei verhältnissmässig hohem Brennwerte wird das Gemüse in solch feiner Pulverform, wie wir dasselbe reichten, calorisch weit besser verwertet als das frische wasserreiche Gemüse.

Zur Ergänzung der Daten, welche wir im vorhergehenden an Herrn Dr. J. ausgeführten Stoffwechselversuch gewonnen haben, seien in gedrängter Form die Befunde mitgeteilt, wie wir sie an einer anderen Versuchsperson ebenfalls bei Darreichung von Bohnengemüsepulver erhoben.

Aus der Anamnese der Versuchsperson sei Folgendes hervorgehoben:

Herr F. H., 61 Jahre alter Mann aus H. 1906 Gelenkrheumatismus, häufig seitdem rheumatische ziehende Schmerzen in allen Gelenken (mit Ausnahme der Kniegelenke), ferner viel Schmerzen in der Musculatur der oberen Extremitäten, sowie in der Haut über dem Brustkorbe linkerseits; oft schmerzhaftes Kribbeln und Gefühl von Taubsein in den Fingerspitzen. Polydipsie, Polyphagie, Polyurie, häufig Kopfschmerzen. Patient hat von jeher eine grosse Liebhaberei für süsse Speisen, hat in letzter Zeit täglich 2 Pfund Weintrauben gegessen; kein Potus, keine Geschlechtskrankheit. Seit Februar 1912 arbeitsunfähig.

Status praesens: Aelterer Mann, 1,76 cm lang, 88,7 kg schwer, in sehr gutem Ernährungszustande, kupferrotes Gesicht, geringe Knöchelödeme, Musculatur kräftig, fast allenthalben ziemlich druckempfindlich, Fettpolster reichlich, alle Gelenke normal configuriert, bei activer wie passiver Bewegung sehr schmerzhaft, namentlich die Schulter- und Hüftgelenke. Crepitieren in den Schultergelenken.

Kreislauf: Herz etwas quergestellt, linke Herzgrenze 2 Querfinger ausserhalb der linken Mamillarlinie, rechts ein Querfinger ausserhalb des rechten Sternalrandes; weiches, systolisches Geräusch an allen Ostien, 2. Aortenton und 2. Pulmonalton etwas



klappend; Puls regelmässig, gut gefüllt, etwas gespannt. Blutdruck nach Riva-Rocci 140/180 mm Hg.

Atmungs- und Abdominalorgane o. B.

Im Urin kein Eiweiss, Zuckerreaction positiv, keine Acetonkörper.

Nervensystem: Alle Sehnenreflexe normal, keine pathologischen Reflexe, Sensibilität intact, Schmerzen in den verschiedensten Nervengebieten, Nervendruckpunkte sehr empfindlich.

Diagnose: Diabetes mellitus. Polyneuritis diabeticorum. Chronische Polyarthritis. Arteriosklerose.

Der Patient, welcher 4 Monate in Krankenhausbehandlung war und sehr gebessert entlassen werden konnte, war während des Stoffwechselversuches stets zuckerfrei; nie Acetonkörper!, er wies keinerlei diabetische Symptome bei der vorgeschriebenen Diät auf, die neuritischen Beschwerden hatten sich weitgehend gebessert.

Es seien nur auszugsweise einige Daten aus dem an H. ausgeführten Stoffwechselversuche mitgeteilt. Wenn auch die Einnahme (N und Brennwert) nicht analysiert wurden — die Zahlen stellen nur Annäherungswerte nach Königs Tabellen dar —, sagt der Versuch insofern etwas aus, als die Versuchsperson während zweier Tage (15. und 16. 4.) den Hauptanteil des Nahrungsstickstoffes in Gestalt von 300 g Bohnenpulver, das zum Teil in Bouillon, zum Teil mit Wasser gekocht gereicht wurde, erhielt.

Die Versuchsperson bekam eine relativ N-arme Diät; ausser Eiern bestand die Kost vorwiegend aus Vegetabilien (Spargel, Sauerkraut, Tomatensalat, Blumenkohl, Kohlrabi), ferner wurde Butter, Grahambrot und Speck gegeben und Getränke (Bouillon, Kaffee, Thee und Wasser) in sehr reichlichen Quantitäten. Die eingeführten Calorien betrugen ca. 2000—2500. Ueber die genau, täglich abgewogene Menge der einzelnen Speisen giebt die Tabelle No. III Aufschluss.

Tabelle No. III. (Versuch Hi.)

atum 1912	Einnahmen	N	Urin Menge	Urin Spec. Gew.	Urin React.	Urin N	Koth feucht	Koth trock.	Koth N	Koth Calor.	Gesammt-N	Resorbirt	Bilanz
6. 4.	Eier 7, Butter 100, Spargel 275, Tomatensalat 280, Grahambrot 95, Bouillon 1000, Kaffee 1000, Thee 500 + 40 g Bohnenpulv.	ca. 10,6	2080	1015	sauer	9,21	200	54	2,43	—	11,64	8,2	− 1,0
7. 4.	Eier 7, Butter 100, Spargel 355, Tomatensalat 280, Sauerkraut 300, Grahambrot 110, Bouillon 750, Kaffee 1000, Thee 250, Wasser 250 + 40 g Bohnenpulver	ca. 10,9	2080	1015	„	10,05	198	45	2,10	252,7	12,15	8,8	− 1,2
11. 4.	Eier 12, Butter 100, Spargel 215, Tomatensalat 215, Kohlrabi 180, Grahambrot 45, Bouillon 750, Kaffee 1000, Thee 500	ca. 13,1	3020	1013	„	10,09	—	—	—	—	10,09	—	—
12. 4.	Eier 11, Butter 100, Spargel 235, Tomatensalat 275, Blumenkohl 235, Bouillon 750, Kaffee 1000, Thee 500, 1 Fl. Weisswein	ca. 11,9	2790	1014	„	11,27	154	43	1,86	235,7	12,20	11,0	− 0,3
15. 4.	Eier 4, Butter 100, Spargel 85, Tomatensalat 355, Speck 100, Bouillon 500, Kaffee 1000, Wasser 2500 + **300 g Bohnenpulver**	15,2	2080	1019	„	11,44	193	57	1,97	—	13,41	13,3	+ 1,8
16. 4.	Eier 3, Butter 100, Spargel 115, Tomatensalat 415, Bouillon 500, Kaffee 1000, Wasser 1000 + **300 g Bohnenpulver**	15,2	1640	1024	„	8,28	161	38	1,65	199,4	9,93	13,6	+ 5,3

Aus der vorstehenden Tabelle geht deutlich hervor, dass bei Darreichung von Bohnenpulver die bis dahin stets vorhandene Unterbilanz ganz wie im Versuch No. 1 positiv wird, ferner lässt die im Kote ausgeführte Calorienbestimmung erkennen, dass die Ausnutzung der sehr grossen Bohnenpulvermenge (sie wäre dem N-Gehalt nach ca. 3000 g Bohnenconserven analog!!) eine äusserst gute ist. Die Tatsache, dass ein sehr erheblicher N-Ansatz im Körper mit Leichtigkeit zu erzielen ist bei Verabfolgung des pulverisierten Gemüses, während dies bei Darreichung frischer Bohnen weit schwerer gelingen würde, ist ein wesentlicher Befund, der aus der Betrachtung der beiden hier mitgeteilten Stoffwechselversuche einwandsfrei hervorgeht.

III. Ueber die Ausnutzung pulverisierter Gemüse im allgemeinen.

Aus unseren Feststellungen geht die vortreffliche Ausnutzung Friedenthal'scher Gemüsepulver hervor, sowohl was das makroskopische wie mikroskopische Verhalten der Fäces anlangt, als auch in Hinsicht auf den Stickstoff und den calorischen Stoffwechsel.

Als hauptsächlichen Vorzug der Darreichung von Gemüse in pulverisierter Form ist der Umstand zu nennen, dass wir einmal in den Stand gesetzt sind, in einem relativ geringen Volumen dem Körper bei Verabfolgung der pulverisierten Gemüse eine nennenswerte Stickstoffmenge einzuverleiben. Das Volumen ist durchschnittlich 10—15 mal kleiner als das des entsprechenden frischen Gemüses, analoger N-Gehalt der eingeführten Nahrung vorausgesetzt. Hinzu kommt, dass die Einführung grösserer Quantitäten der Pulvergemüse in keinerlei Weise nachteilig für den Organismus ist — es traten keine Magen-Darmstörungen, insonderheit kein Meteorismus nach reichlichem Genuss desselben auf —, ja, dass wir bei Darreichung von Gemüsen in dieser Form all denjenigen Bedingungen gerecht werden, die wir von einer Schonungstherapie des Verdauungskanals verlangen. Das Nähere hierüber findet sich — namentlich was die klinische Wertung dieser Ergebnisse betrifft — in den Therapeutischen Monatsheften.

Nach den Untersuchungen von Rubner und Thomas[1]) wissen wir, dass der Stickstoff eine sehr verschiedene biologische Wertigkeit besitzt, je nachdem, ob er aus animalischer oder vegetabilischer Quelle stammt, ferner sind beispielsweise bei den einzelnen Vegetabilien die N-Ausnutzungsbedingungen wieder sehr verschiedene. Wir konnten an der Hand unserer Stoffwechselreihen und unseres sonstigen umfangreichen Beobachtungsmaterials die biologische Wertigkeit des Gemüsepulverstickstoffs im Vergleich zu der des frischen Gemüse-N weit höher veranschlagen.

Alle bisher gestreiften Punkte hängen auch mit der Frage des Eiweissansatzes durch pulverisierte Gemüse zusammen. Aus unseren Befunden geht hervor, dass eine solche ohne Weiteres durch Verabfolgung von Gemüsepulver zu erzielen ist, wenn auch bei Zugabe der Gemüse zu

1) Rubners, Archiv für Physiologie. 1911.



anderer Kost. Eine fast ausschliessliche Ernährung mit pulverisiertem Gemüse ist zwar auch möglich (vergl. Stoffwechselversuch No. III), doch wird sie immerhin praktisch kaum je in Frage kommen.

IV. Cellulose-Stoffwechsel.

Da, wie gesagt, keine über längere Zeit ausgedehnte Untersuchung vorliegt, welche sich mit dem Cellulose-Stoffwechsel des Gesunden beschäftigt, dürfte die Mitteilung unseres Versuches von Bedeutung sein, nicht nur in Hinsicht auf unsere engere Fragestellung, sondern auch aus allgemeinem Interesse. Es liegt aus dem Jahre 1888 ein Selbstversuch von W. Hoffmeister[1]) vor, der bei Darreichung von 50 g Rohcellulose eine Ausnutzung von 5,6 pCt., bei Verabfolgung von 50 g löslicher Cellulose eine Ausnutzung von 75,7 pCt. fand. Auf andere Untersuchungen, die sich mit der Rohfaser-Ausnutzung beschäftigen, soll hier nicht eingegangen werden.

Das Problem der Cellulose-Verdauung hat namentlich in den letzten Jahren von Seiten der Kliniker grössere Beachtung gefunden. Als erste haben Adolf Schmidt und seine Schüler das Thema der Cellulose-Ausnutzung beim Menschen zur Discussion gestellt.

Die früher allgemein geäusserte Ansicht, die bei vegetabilischer Ernährung in so grossen Mengen aufgenommene Cellulose habe kaum einen Nährwert, verliesse eigentlich nur als Ballast mit den Fäces den Körper, besteht heutzutage nicht mehr zu Recht. Nur die Rohfaser ist auch für den leistungsfähigsten Darm nach Adolf Schmidt[2]) als „Schlacke" zu bezeichnen. Nach Untersuchungen von Lohrisch[3]) wissen wir, dass der Mensch unter normalen Verhältnissen Cellulose und Hemicellulose zu 50 pCt., bei chronischer Obstipation zu 70—80 pCt. ausnützt; doch sind diese Zahlen nur kurz dauernden Stoffwechselreihen und Einzelversuchen entnommen. Die Anordnung der Versuche Lohrischs war derart, dass zarte Cellulose in Gestalt junger Gemüse, z. B. Weisskraut, Kohlrabi, Spinat, Möhren zur Schmidt'schen Probediät hinzugegeben und die Cellulosebilanz berechnet wurde. Nur einige Befunde aus Lohrischs Tabellen, die zeigen, welchen grossen Schwankungen die Celluloseresorptionsgrösse bei gesunden Individuen unterliegt. So nutzte die eine Person Weisskraut zu 84 pCt., eine andere zu 100 pCt. aus, Brot einmal zu 84,8 pCt., das andere Mal zu 58,8 pCt., Spinat wurde das eine Mal zu 70,3 pCt., das andere Mal zu 90,5 pCt. ausgenutzt, dagegen Linsen wohl in Folge der groben Form der Darreichung von einer Person zu 45 pCt. Es besteht also keineswegs eine so schlechte Resorption der Cellulose vom Magendarmkanal des Gesunden aus, wie dies noch allgemein behauptet wird.

Ist demnach die Cellulose-Ausnützung der Friedenthal'schen Gemüsepulver auch eine deutlich bessere?

---

1) Landwirthschaftl. Jahrb. 1888. Bd. 17.

2) Ad. Schmidt und J. Strassburger, Die Fäces des Menschen im normalen und kranken Zustande. 1910. S. 214.

3) H. Lohrisch, Diese Zeitschr. 1908. Bd. 5.



Tabelle No. IV. (Versuch Dr. Ja.)

Cellulose-Stoffwechsel.

Datum 1912	Versuchsperiode	Cellulose-Einnahme: Nahrung ohne Bohnen g	Cellulose-Einnahme: Bohnen g	Cellulose-Ausgabe (in Kot) g	Resorbirt	Cellulose-Resorption in: Nahrung pCt.	Cellulose-Resorption in: Gemüsepulver pCt.	Cellulose-Resorption in: frischem Gemüse pCt.
16. 6.	Vorperiode	11,52	—	3,67	+ 7,85	68,13	—	—
19. 6.	Hauptperiode (+ 170 Bohnenpulver)	11,97	8,82	4,62	+ 16,17	69,59	88,77	—
21. 6.	Hauptperiode (+ 825 Bohnengemüse)	7,29	5,22	4,79	+ 7,72	86,96 (21. 6. und 23. 6.)	—	26,43
23. 6.	Nachperiode	7,29	—	0,95	+ 6,34		—	—

Tabelle No. IV giebt die Befunde unseres Cellulose-Stoffwechsels wieder; es handelte sich um die gleiche Versuchsperson, an der die Stoffwechseluntersuchung No. II ausgeführt wurde. In dem in Rede stehenden Versuche wurde in der eingeführten Nahrung sowie im Kote die Cellulose nach Simon-Lohrisch bestimmt. Im Uebrigen verweise ich auf die Mitteilung der Methodik auf S. 466, ferner orientiert Tabelle No. II auf S. 471 über die Zusammensetzung der gereichten Kost.

In der Vorperiode erhielt die Versuchsperson 6,30 g N, eine Nahrung, deren Brennwert 2871,6 Calorien betrug. Diese Kost enthielt 11,52 g Cellulose; 3,67 g wurden im Kote ausgeschieden, folglich wurden 68,13 pCt. der zugeführten Cellulose resorbiert. Die im Hauptversuch im Bohnenpulver (170 g) gereichte Cellulosemenge belief sich auf 8,82 g, die der Bohnenconserven (825 g) auf 5,22 g. Es sei hier nochmals betont, dass wir die Ration frischen Gemüses so stark reducieren mussten — die Versuchsperson erhielt nur die Hälfte an N in Gestalt frischer Bohnen wie in den Tagen der Gemüsepulver — da eine dem N-Gehalt des pulverisierten Gemüses entsprechende frische Gemüseportion in 24 Stunden nicht zu bewältigen war. Aber gerade aus dieser Versuchsanordnung geht die vortreffliche Ausnutzung der Cellulose im Gemüsepulver bei Vergleichung der ermittelten Werte bei Darreichung von Gemüseconserven eindeutig hervor. Es wurden nämlich von Bohnenpulver 88,77 pCt., vom frischen Bohnengemüse dagegen nur 26,43 pCt. ausgenutzt. Die Cellulose des pulverisierten Bohnengemüses wird somit in diesem lehrreichen Einzelbeispiele 3 mal so gut resorbiert wie die des frischen Gemüses.

Selbst wenn wir auch individuellen Schwankungen in der Cellulose-Ausnutzung Rechnung tragen, halten wir uns doch für berechtigt, das Ergebnis unseres Cellulose-Stoffwechsels zu verallgemeinern. Es muss klinisch sehr wesentlich sein zu wissen, hier wird neben dem Stickstoff auch die Cellulose viel besser ausgenutzt, als wenn das Gemüse in frischer Form gereicht wäre. Die schon vorher hervorgehobene Darmschonung, die wir bei Einfuhr der pulverisierten Gemüse erreichen, ist auch gerade bei Berücksichtigung unseres Cellulosestoffwechsels ein für die Klinik wichtiger Factor.



Zusammenfassung.

1. In lange fortgesetzten Stoffwechselreihen ergab sich bei Verwendung von Bohnenpulver im Vergleich zu frischem Bohnengemüse eine doppelt so gute Ausnützung. Es wurden in Bezug auf den N gleich grosse Mengen von Bohnenpulver und frischem Gemüse gereicht. Dementsprechend war die N- und die calorische Erhöhung der Werte, die sich bei Verabreichung von grossen Mengen (170 g) Bohnenpulver findet, im Kote nur gering, d. h. es kam der grösste Teil zur Resorption und war calorisch für den Stoffwechsel verwertbar, es kam zu deutlich positiver Stickstoffbilanz im Vergleich sowohl zu einer gemüsefreien Vorperiode als auch zu Vergleichstagen, bei denen frisches Bohnengemüse gereicht war.

Bei Spinat ist die Ausnützung nur um weniges besser wie die des frischen Gemüses, was wohl auf die Zubereitung des frischen Spinats in gewiegter Form zurückzuführen ist.

2. Es wurden zum ersten Male durch viele Tage continuierlich sich erstreckende Cellulose-Ausnützungsversuche angestellt. Sie ergaben, dass die Cellulose des Gemüsepulvers dreimal so gut ausgenützt wird, wie die des frischen Gemüses, vielleicht ist das darauf zurückzuführen, dass Gasbildungen bei den Gemüsepulvern (selbst bei Kohlarten) im Gegensatz zum frischen Gemüse nicht constatiert wurden.

3. Die Gemüse sind noch in Mengen von 300 g trockenen Pulvers ohne jede Beschwerde genommen worden, das sind Quantitäten, die, auf frisches Gemüse bezogen, vom Menschen in 24 Stunden nicht bewältigt werden können. Regelmässig gelingt es ohne Widerstreben, jeden Patienten das Doppelte an Pulver nehmen zu lassen von dem, was einer gewöhnlichen reichlichen Gemüseportion entspricht.

4. In fast allen Fällen, wo eine Schonung des Intestinaltractes geboten schien, speciell auch in Fällen, wo frische Gemüse durch ihren Pflanzenfaserreichtum verboten zu werden pflegen, ist im Altonaer Krankenhause das Gemüsepulver angewandt worden. So sind drei Fälle von Abdominaltyphus wochenlang unter Anderem mit Gemüsepulver ernährt worden, ebenso u. A. bei Enteritis, Gärungsdyspepsie und bei Ulcus ventriculi diese Diät angewandt, welche keinerlei nachteiligen Einfluss auf den Darm zeigte, endlich wurde eine Reihe von Fällen mit spastischer Obstipation beobachtet, die auf frische Gemüse und Obst jedesmal auch objectiv sehr ungünstig reagierten, während, wenn Gemüse nur in der Pulverform gegeben wurde, der Zustand sich wesentlich besserte; Blähungen traten nicht auf, speciell auch bei chronischen Darmstenosen, wo nach frischen Gemüsen hochgradiger Meteorismus auftrat, blieb er nach Verabfolgung des pulverisierten Gemüses aus.

Klinisch zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Reizung der Darmschleimhaut durch die fein zermahlene Cellulose sich nicht nachweisen lässt, dass also in dieser Form Gemüse genau so gut gereicht werden können, wie geröstete Mehle und andere bei Schonung des Darms indicierte Speisen.



XXIX.

Aus der propädeutischen Klinik der deutschen Universität in Prag (Prof. H. E. Hering).

Supraventriculäre Extrasystolen mit Ausfall der nachfolgenden Kammerextrasystolen.

Von

Priv.-Doc. Dr. **J. Rihl.**

(Hierzu Tafeln XXX und XXXI.)

Einleitung.

Vor kurzem wurde in der geburtshilflichen Klinik bei zwei Frauen im Verlaufe des Wochenbettes das Auftreten von Herzunregelmässigkeiten beobachtet.

Die von Seite der propädeutischen Klinik vorgenommene Untersuchung der vorliegenden Herzunregelmässigkeiten ergab, dass diese in beiden Fällen wesentlich durch supraventriculäre Extrasystolen bedingt waren und dass in beiden Fällen zahlreiche supraventriculäre Extrasystolen vorhanden waren, die keine Kammerextrasystolen auslösten.

Wenngleich das Vorkommen supraventriculärer Extrasystolen mit nachfolgendem Kammerextrasystolenausfall eine experimentell wie klinisch wohlbekannte Erscheinung ist, so dürfte eine besondere Mittheilung dieser Fälle nicht unzweckmässig erscheinen, da abgesehen von gewissen Besonderheiten, die jeder einzelne Fall bietet, unsere Beobachtungen Anlass geben zu Erörterungen über die Pathogenese des Kammersystolenausfalles nach supraventriculären Extrasystolen und weiterhin die genaue Charakterisirung der im Wochenbette zu beobachtenden Herzunregelmässigkeiten von klinischem Interesse ist.

Ausser diesen beiden soeben erwähnten Fällen mit supraventriculären Extrasystolen, die nicht auf die Kammer übergehen, soll in dieser Mittheilung noch ein dritter Fall, der dieselbe Erscheinung zeigte, besprochen werden; er betrifft einen bereits im Jahre 1905 beobachteten Patienten mit Anfällen von paroxysmaler Tachycardie, der in den anfallsfreien Zeiten die erwähnte Erscheinung zeigte.

Leider konnte bei allen drei Patienten die erste graphische Aufnahme des Arterien- und Venenpulses nicht auf der propädeutischen Klinik vorgenommen werden, da die Patienten zur Zeit nicht transportabel waren.

Wir mussten unter diesen Umständen verzichten, diese Aufnahmen an dem grossen für klinische Zwecke modificirten Hering'schen Kymographion der propädeutischen Klinik zu machen und mussten uns begnügen mit dem kleinen leicht transportablen Knoll'schen Polygraphen zu arbeiten, wobei zwar leider nicht tadellose, jedoch zum

Zwecke der Analyse hinreichend brauchbare Curven gewonnen werden konnten[1]).

1. Fall.

Z. C., 51 jähriger Hafenmeister, hat sich am 19. 3. 1905 wegen Anfällen von starkem Herzklopfen auf die interne Abtheilung des Hofrathes Prof. Pribram aufnehmen lassen und verblieb daselbst bis zum 3 6. 05. Während dieser Zeit wurde der Patient am 20. 3., am 4., 5. und 8. 4. sowie am 3. 5. von Seite der propädeutischen Klinik untersucht, wobei jedes Mal eine graphische Aufnahme des Arterien- und Venenpulses vorgenommen wurde.

Auszug aus der von der int. Abtheilung des Hofr. Prof. Pribram geführten Krankengeschichte.

Aus der Anamnese: Patient leidet seit drei Monaten unter heftigem Herzklopfen. Vor drei Jahren lag Patient mit den gleichen Beschwerden zu Bett einen Monat lang. Er machte eine ungenaue Angabe über eine Erkrankung im 14. Lebensjahre, bei der er einen Monat lang mit geschwollenen Beinen zu Bett lag; sonst war er angeblich immer gesund.

Aus dem Untersuchungsbefund am Aufnahmetage: Herzbefund: Herzgrenzen nicht verbreitert; erster und zweiter Ton unrein. Kammerschlagzahl ca. 160, unregelmässig.

Lungenbefund: Trockene Rasselgeräusche besonders im Exspirium, Giemen, Pfeifen.

Harnbefund: Spuren von Eiweiss.

Sonst normale Verhältnisse.

Aus dem Verlaufe: Pat. erhält vom 26.3.—17.4., 22.4.—3.5., 5.5.—8.5., 17. 5.—27. 5. Digalen; in den Zwischenzeiten wird Natr. brom. verabreicht.

Die uns hier interessirende Erscheinung des Auftretens supraventriculärer Extrasystolen ohne nachfolgende Kammerextrasystolen war bei dem Patienten Z. C. nur ausserhalb der tachycardischen Anfälle zu beobachten.

Bezüglich der tachycardischen Anfälle sei hier nur so viel bemerkt, dass die Höhe der Pulsfrequenz zwischen 150—180 in der Min. schwankte, dass der Ausgangspunkt, wie aus der Venenpulsaufnahme hervorging, auriculär war, dass während der Anfälle ein Pulsus alternans bestand, dessen Stärke unabhängig von der Frequenz wechselte.

Fig. 1 ist am 6. 4. aufgenommen. Fig. 1a, b und c wurden unmittelbar hinter einander verzeichnet. Die Frequenz beträgt etwa 63 in der Minute.

Betrachtet man in Fig. 1 die Venenpulscurve, so erkennt man, dass sowohl in Fig. 1b wie in Fig. 1c eine vorzeitige Vorhofwelle auftritt. In Fig. 1b ist sie so vorzeitig, dass sie mit der v_s-Welle der vorangehenden Kammercontraction zu einer einzigen Erhebung confluirt, die bezüglich ihres Beginnes etwa dieselben zeitlichen Verhältnisse aufweist wie die vorher gehenden v_s-Wellen und nur durch ihre ungewöhn-

1) Es möge besonders darauf hingewiesen werden, dass die Trommel des Knoll'schen Polygraphen sich nicht immer mit der gleichen Geschwindigkeit bewegte, man also bei Ausmessungen der betreffenden Curven stets die Zeitmarkirung genau beachten muss. Leider ist dieselbe vielfach ungenau reproduciert.



liche Grösse auf eine Mitbetheiligung der Vorhofcontraction an ihrer Genese hinweist.

In Fig. 1c entspricht weder an der Venenpulscurve noch an der Arterienpulscurve der vorzeitigen a-Welle eine Erhebung, die auf eine der vorzeitigen Vorhofcontraction folgende Kammercontraction hinweisen würde.

In Fig. 1b sieht man zwar an der Venenpulscurve gleichfalls kein deutliches Zeichen einer vorzeitigen Kammercontraction, doch die Arterienpulscurve zeigt — der vorzeitigen Vorhofwelle des Venenpulses in einem Intervall, das deutlich grösser ist als das Intervall a—cb der regelmässigen Herzschläge, folgend — einen vorzeitigen Puls.

Es erhebt sich mit Rücksicht auf die Thatsache, dass in Fig. 1b der vorzeitigen Vorhofwelle ein vorzeitiger Arterienpuls entspricht, ohne dass sich letzterer an der Venenpulscurve deutlich ausprägt, die Frage, ob nicht auch vielleicht in Fig. 1c eine vorzeitige Kammercontraction vorhanden sein könnte, die weder an der Arterien- noch an der Venencurve zum Ausdruck käme.

In dieser Hinsicht ist zu bemerken, dass während gleichzeitiger Arterienpuls- und Venenpulsregistrirung wiederholt auscultirt wurde und niemals ein vorzeitiger Kammerschlag gehört wurde, wenn am Arterien- und Venenpuls sich keine Andeutung eines solchen vorfand.

Ferner ist darauf hinzuweisen, dass die vorzeitige Vorhofcontraction in Fig. 1c viel später kommt als in Fig. 1b, demgemäss auch die durch die vorzeitige Vorhofsystole ausgelöste Kammercontraction in Fig. 1c, wenn eine solche anzunehmen wäre, viel später kommen müsste als in Fig. 1b; es wäre nun kaum verständlich, warum in diesem Falle die minder vorzeitige Kammercontraction einen kleineren Puls bedingen sollte als die grössere.

Wir dürfen daher schliessen, dass in Fig. 1c der vorzeitigen Vorhofcontraction in der That keine Kammercontraction folgte.

Sowohl in Fig. 1c wie in Fig. 1b ist die Vorhofextraperiode compensatorisch: der Vorhofbigeminus hat die Zeitdauer von zwei normalen Vorhofperioden.

In Fig. 1c sieht man eine sehr deutliche Verlängerung der der Postextrasystole folgenden Vorhofperioden, wie ich sie erst vor kurzem in meiner Mittheilung „Klinische Beobachtungen über Verlängerung der der Postextrasystole folgenden Vorhofperioden bei supraventriculären Extrasystolen"[1]) beschrieben und besprochen habe.

Durch die der Postextrasystole folgende vorübergehende Frequenzherabsetzung erklärt sich auch die Vergrösserung der Pulse, die den der Postextrasystole folgenden Herschlägen entsprechen.

In Fig. 1b ist nichts von diesem frequenzhemmenden Effect der Vorhofextrasystole zu sehen.

Wir haben bei den Aufnahmen am 6. u. 8. 5. zahlreiche vorzeitige Vorhofcontractionen fixiren können, doch ausser in dem in Fig. 1b reproducirten Fall nur einmal noch die Vorhofextrasystole eine Kammer-

1) J. Rihl, Diese Zeitschr. 1913. 13. Bd. S. 1.



systole auslösen sehen; in allen übrigen Fällen ging die vorzeitige Vorhofcontraction nicht auf die Kammer über.

Es muss hervorgehoben werden, dass gerade in diesen beiden Fällen keine frequenzhemmende Wirkung der Vorhofextrasystole nachweisbar war, während letztere sonst stets sehr deutlich in Erscheinung trat.

Fig. 2 zeigt, dass die Extraperiode nicht immer compensatorisch war; der letzte Vorhofbigeminus in Fig 2b ist deutlich kürzer als die beiden ihm vorangehenden Normalperioden.

2. Fall.

A. W., 34 jährige Musikerfrau, hatte sich am 1. 4. 1913 auf der propädeutischen Klinik aufnehmen lassen und wurde daselbst am 5. 4. mittelst Kaiserschnittes entbunden. In dem am Aufnahmetage an der geburtshilflichen Klinik erhobenen Untersuchungsbefund findet sich ein erstes Geräusch über Basis und Spitze, ferner eine geringfügige Eiweissreaction des Harnes notirt.

Im Verlauf des Wochenbettes wurden vorübergehend (vom 7.—17. 4.) Herzunregelmässigkeiten beobachtet.

Von Seite der propädeutischen Klinik wurde die Patientin am 10. und 19. 4. untersucht. An beiden Tagen wurden keine abnormen Veränderungen der Herzdämpfung sowie keine abnormen Geräusche festgestellt.

Fig. 3 zeigt eine am 10. 4. aufgenommene Arterienpulscurve. Die Pulsfrequenz beträgt etwa 86 in der Minute. Man sieht, dass die Pulsunregelmässigkeit, wenn man von geringfügigen Aenderungen der Pulsfrequenz absieht, theils durch vorzeitige Pulse, theils durch das Aussetzen eines Pulses bedingt ist.

Um festzustellen, ob das gelegentliche Aussetzen eines Pulses etwa auch wie die vorzeitigen Pulse durch eine vorzeitige Kammercontraction bedingt sei, wurde auscultirt. Es ergab sich hierbei, dass während der langen Pulsperioden nichts von einem vorzeitigen Kammerschlag zu hören war.

Zur weiteren Analyse der vorliegenden Herzunregelmässigkeiten wurden gleichzeitige Arterien- und Venenpulsaufnahmen gemacht.

Fig. 4 zeigt eine solche während des Auftretens eines vorzeitigen Pulses. Der vorzeitige Kammerschlag prägt sich auch an der Venenpulscurve aus; die ihm entsprechende c-Welle stellt sich als ein Knick im absteigenden Schenkel der dem vorzeitigen Pulse vorangehenden v_s-Welle dar; die ihm entsprechende v_s-Welle ist deutlich ausgeprägt. Die besondere Grösse und veränderte Form der dem vorzeitigen Puls vorangehenden v_s-Welle im Vergleich zu den übrigen v_s-Wellen lässt schliessen, dass, wie dies schon anlässlich der Besprechung der beim Fall 1 gewonnenen Venenpulscurven ausgeführt wurde, sich an ihrer Genese eine Vorhofswelle betheiligt.

Wir haben in der Configuration der in Rede stehenden Welle keinen Anhaltspunkt, in welchem Moment die Vorhofcontraction beginnt, sodass wir die Grösse des Intervalles a—cb des vorzeitigen Herzschlages nicht bestimmen können; wir müssen es also dahingestellt sein lassen, ob der vorzeitige Herzschlag auriculären oder atrioventriculären Ursprungs ist.



Der Bigeminus ist etwas kürzer als die Dauer der beiden vorangehenden Normalperioden.

Fig. 5 zeigt eine gleichzeitige Arterien- und Venenpulsaufnahme während einer langen Pulsperiode. Die Pulsperiode ist deutlich kürzer als die der beiden vorangehenden Normalperioden. An der Venenpulscurve fällt eine sehr erhebliche Vergrösserung der der Pause vorangehenden v^s-Welle auf, die auf die Betheiligung einer Vorhofwelle an der Configuration der letzteren schliessen lässt. In der der eben beschriebenen Welle folgenden Pause sieht man an der Venenpulscurve — entsprechend dem oben angeführten Auscultationsbefund — keine auf eine Kammerthätigkeit hindeutende Welle.

Wir haben es also mit einer vorzeitigen Vorhofcontraction zu thun, die nicht auf die Kammer übergeht.

Die Erscheinung des Ausfalles der Kammercontraction war bei dieser Patientin nur bei erheblicher Vorzeitigkeit der Vorhofcontraction zu beobachten.

Bei der Aufnahme am 19. 4. wurden keine vorzeitigen Vorhofcontractionen beobachtet. Die Pulsfrequenz betrug 86 in der Minute. An den gleichzeitigen Aufnahmen des Arterien- und Venenpulses liess sich bei dem einem Athemstillstand folgenden vertieften Athemzug eine deutliche Frequenzsteigerung erkennen.

3. Fall.

G. B., 27 jährige Fleischersfrau, wird am 15. 3. 1913 um $7^1/_2$ Uhr Abend auf die geburtshilfliche Klinik aufgenommen, nachdem sie vor $1^1/_2$ Stunden auf der Fahrt zur Klinik entbunden hatte.

In dem auf der geburtshilflichen Klinik aufgenommenen Untersuchungsbefund ist das Vorhandensein von Pulsunregelmässigkeiten bemerkt. Kein abnormes Verhalten der Herzdämpfung, keine Geräusche. Im Harn Eiweiss; im Harnsediment einzelne hyaline und feingranuirte Cylinder, keine Erythrocyten.

Von Seite der propädeutischen Klinik wurde die Patientin am 21. 3. und 26. 3. untersucht. Die erste Untersuchung fand auf der gynäkologischen Klinik statt, zur zweiten kam die Patientin auf die propädeutische Klinik.

Bei beiden Untersuchungen wurden am Herzen keine abnormen Grenzen und keine Geräusche gefunden.

Fig. 6 zeigt eine Arterienpulscurve, aufgenommen am 21. 3. Im Anfang der Curve besteht eine ziemlich regelmässige Pulsfolge von etwa 75 in der Minute. Bei ↓ wird die Patientin aufgefordert, den Athem anzuhalten. Etwa 3 Secunden später tritt ein vorzeitiger Puls auf; die ihm folgende Pulsperiode ist annähernd compensatorisch; der Bigeminus hat ungefähr die Länge der beiden vorangehenden Pulsperioden, etwa neun Fünftelsecunden. Diesem Bigeminus folgt eine Pulsperiode von etwa sieben Fünftelsecunden, hierauf ein Bigeminus von etwa acht Fünftelsecunden Dauer, dem sich eine Reihe Pulse anschliessen, deren Dauer zwischen sechs und sieben Fünftelsecunden schwankte, was einer Frequenz von etwa 46 in der Minute entspricht. Bei dem zweiten Pfeil hatte die Patientin wieder zu atmen begonnen.



Zu einer Vorstellung über das Zustandekommen der an der Hand von Fig. 6 beschriebenen Pulsunregelmässigkeiten können wir erst durch das Studium der alsbald gewonnenen gleichzeitigen Venen- und Arterienpulsaufnahmen gelangen.

Fig. 7 zeigt eine gleichzeitige Arterien- und Venenpulsaufnahme während einer regelmässigen Pulsfolge mit einer Frequenz wie im Beginn von Fig. 6. Jedem Arterienpuls entsprechen an der Venenpulscurve drei Wellen, die wegen ihrer zeitlichen Beziehungen als a, c und v_s anzusprechen sind. Das Intervall a—c beträgt ein wenig mehr als eine Fünftelsecunde; es besteht demnach eine rhythmische Herzaction mit normaler Succession von Vorhof und Kammer.

Fig. 8 zeigt eine gleichzeitige Arterien- und Venenpulsaufnahme während einer regelmässigen Pulsfrequenz, wie am Ende von Fig. 6. Auch hier entsprechen jedem Arterienpuls drei Wellen. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, dass die erste als a-, die zweite als c-Welle anzusprechen ist. Das Intervall a—c beträgt ein wenig mehr als eine Fünftelsecunde, es besteht also auch hier eine normale Succession von Vorhof und Kammer bei dem jedem Pulse entsprechenden Herzschlage.

Die dritte Welle zeigt zeitliche Beziehungen, wie sie der v_s-Welle entsprechen. Auffallend ist ihre Grösse. Dieselbe ist nicht etwa von der Art der Aufnahme abhängig; denn bei den an verschiedensten Stellen aufgenommenen Venenpulscurven war zur Zeit der verlangsamten Pulsfolge diese grosse Welle zu sehen.

Es geht nicht an, diese Vergrösserung als eine Folge der mit der verlangsamten Schlagfolge etwa einhergehenden Füllungsänderungen des rechten Herzens in Verbindung zu bringen; abgesehen davon, dass bei den reichen Erfahrungen, die über Veränderungen der Venenpulscurve unter den verschiedensten Bedingungen im Laufe der Jahre an der propädeutischen Klinik gesammelt wurden, niemals eine derartige Vergrösserung der v_s-Welle als Folge einer einfachen Herabsetzung der Schlagfrequenz des Herzens beobachtet wurde, widerspricht einer solchen Auffassung auch die Thatsache, dass nach einer Reihe langer Pulsperioden ganz unvermittelt ein Puls folgt, dem eine v_s-Welle von normaler Grösse entspricht.

Wie schon bei Besprechung der beiden vorangehenden Fälle hervorgehoben wurde, kann eine Vergrössernng der v_s-Welle dadurch vorgetäuscht werden, dass sich derselben eine vorzeitige a-Welle superponirt und es steht nichts im Wege, in dem vorliegenden Falle die Vergrösserung in gleicher Weise zu erklären.

Es würde sich demnach zur Zeit der langsamen Pulsfolge um eine continuirliche Vorhofbigeminie handeln. Da weder in der entsprechenden Venenpuls- noch in der Arterienpulscurve eine Andeutung einer der vorzeitigen Vorhofsystole entsprechenden vorzeitigen Kammersystole zu finden ist, noch bei der Auscultation etwas von einem vorzeitigen Kammerschlag zu hören war, so haben wir es mit einem Kammersystolenausfall nach den vorzeitigen Vorhofcontractionen zu thun.

Die Länge der Extraperiode der continuirlichen Vorhofbigeminie



besitzt ungefähr die Länge einer Vorhofperiode zur Zeit der in Fig. 7 wiedergegebenen regelmässigen Schlagfolge.

Die Analyse der gleichzeitig geschriebenen Arterien- und Venenpulscurven bei unserer Patientin liess weiterhin noch das Vorhandensein von atrioventriculären Extrasystolen erkennen.

Fig. 9 zeigt das Auftreten einer atrioventriculären Extrasystole am Ende einer regelmässigen Schlagfolge von etwa 70 in der Minute. Es ist bemerkenswerth, dass der atrioventriculäre Bigeminus ein wenig länger ist als die Dauer der beiden ihm vorangehenden Perioden. Die Vorhofcontraction des atrioventriculären Schlages weist nur eine sehr geringe Vorzeitigkeit auf. Das Intervall a—cb ist sehr erheblich verkürzt.

Fig. 10 zeigt einen kurzen Ausschnitt einer durch atrioventriculäre Extrasystolen bedingten continuirlichen Bigeminie. Es fällt auf, dass der Zeitwerth der atrioventriculären Bigeminie ein wenig länger ist als der doppelte Zeitwerth der Normalperiode der unmittelbar vorher bei regelmässiger Schlagfolge aufgenommenen gleichzeitigen Arterien- und Venenpulscurve.

Fig. 11 zeigt eine continuirliche Bigeminie, bei der abwechselnd eine atrioventriculäre und eine auriculäre, nicht auf die Kammer übergehende Extrasystole in Erscheinung tritt. Der Zeitwerth der Bigemini letzterer Art ist kürzer als der der ersteren.

Ausser den eben beschriebenen extrasystolischen Unregelmässigkeiten zeigten die Venenpulscurven geringfügige Aenderungen der Vorhoffrequenz, die wohl wahrscheinlich mit Tonusänderungen der extracardialen Herznerven im Zusammenhang stehen. Insbesondere wurde am Ende eines längeren Athemstillstandes eine Verlängerung der Vorhofperioden beobachtet, eine Erscheinung, die schon in früheren aus der Klinik hervorgegangenen Mittheilungen auf eine dyspnoische Vaguserregung bezogen wurde.

Auf Grund der im Vorhergehenden durchgeführten Analyse gleichzeitig aufgenommener Arterien- und Venenpulscurven können wir nunmehr uns eine Vorstelluug bilden, wie die Arterienpulscurve in Fig. 1 zustande gekommen ist.

Die regelmässige Pulsfolge von etwa 75 Schlägen in der Minute im Beginn der Fig. 1 entspricht der normalen Schlagfolge; die langsame Pulsfolge von etwa 46 Schlägen am Ende der Figur kommt durch eine continuirliche Vorhofbigeminie, bei der die Vorhofextrasystole nicht auf die Kammer übergeht, zustande. Die beiden vorzeitigen Pulse sind durch Extrasystolen bedingt, wahrscheinlich atrioventriculären Ursprungs. Die lange Pulsperiode zwischen den beiden Bigeminis ist wohl wieder auf eine nicht auf die Kammer übergehende Vorhofextrasystole zurückzuführen.

Bei der Untersuchung am 26. März, zu der die Patientin von der geburtshilflichen auf die propädeutische Klinik gekommen war, zeigte sie, nachdem sie sich unmittelbar nach dem Eintritt ins Krankenzimmer auf einen Stuhl gesetzt hatte, 58 Pulse und 16 Respirationen. Auf Befragen gab sie an, dass sie das Stiegensteigen etwas angestrengt hätte.



Sie legte sich hierauf in ein Bett; sechs Minuten nach der ersten Pulszählung wurden bei ihr 46 Pulse und 16 Respirationen gezählt.

Als die Patientin einige Minuten später auscultirt wurde, konnte man eine continuirliche Bigeminie constatiren.

Die hierauf aufgenommenen Arterienpulscurven zeigen sämmtlich eine Bradysphygmie. Oft ist die Pulsfolge lange Zeit hindurch vollständig oder wenigstens annähernd rhythmisch. Die Frequenz dieser rhythmischen Pulsreihen betrug entweder etwa 39 oder etwa 50 in der Minute. Eine Frequenz von wesentlich anderer Höhe als sie diesen beiden oben angegebenen Zahlen entspricht, liess sich an keiner der zahlreichen Curven feststellen.

Fig. 12 zeigt eine nahezu vollständig rhythmische Pulsfolge von etwa 40 in der Minute. Fig. 13 eine solche von etwa 50 in der Minute.

Während der Aufnahme von Fig. 13 hielt die Patientin innerhalb der durch die Pfeile markirten Zeit den Athem inne; mit dem ersten Athemzug trat eine Beschleunigung der Pulsfolge ein.

Häufig sieht man deutlich vorzeitige Pulse, die meist in Form von Allorhythmien auftreten (Fig. 14), deren Details im Zusammenhang mit den Venenpulscurven beschrieben werden sollen.

Bei Analyse des Venenpulses gehen wir zweckmässig von Fig. 15 aus.

Wir sehen hier eine Folge fast genau gleich langer Cubitalpulsperioden von etwa $6^1/_2$ Fünftelsecunden Dauer, die nur an einer Stelle von einer längeren Pulsperiode unterbrochen wird, deren Dauer etwa 8 Fünftelsecunden beträgt.

Die Venenpulscurve zeigt entsprechend jedem Cubitalpuls eine a-, c- und v_s-Welle. Bemerkenswerth ist, dass die a-Welle sehr deutlich die zuerst von H. E. Hering[1]) beschriebene Erhebung a_d zeigt.

Jene v_s-Welle, welche der verlängerten Cubitalpulsperiode entspricht, unterscheidet sich in Grösse und Form von den übrigen v_s-Wellen; sie ist nicht nur bedeutend grösser, sondern auch schmäler.

Wie schon an einer früheren Stelle dieser Mittheilung erörtert wurde, müssen wir diese Erscheinung auf eine mit der v_s-Welle mehr oder minder gleichzeitig auftretende Vorhofcontraction beziehen.

Wir haben demnach die verlängerte Pulsperiode als den Ausdruck eines Vorhofbigeminus aufzufassen, bei dem der Vorhofextrasystole keine Kammerextrasystole entspricht. Die Vorhofextraperiode ist gegenüber der Dauer der Normalperiode erheblich verkürzt, was auf die Gegend der Bildungstätte der Ursprungsreize als Angriffspunkt des Extrareizes hinweist.

Unmittelbar vor Fig. 15 wurde Fig. 16 aufgenommen. Hier ist bei allen Pulsen die dritte Welle des Venenpulses, wenn wir sie mit den den normalen Pulsperioden in Fig. 15 entsprechenden v_s-Wellen vergleichen, vergrössert und verschmälert, ähnlich wie zur Zeit der verlängerten Pulsperiode in Fig. 15. Die einzelnen Pulsperioden in Fig. 16 sind untereinander gleich lang und zeigen etwa dieselbe Dauer

1) H. E. Hering, Ueber die vorhofdiastolische Welle a_d, eine neue Welle des Venenpulses. Pflüger's Arch. 1913. Bd. 149, S. 594.

wie die verlängerte Pulsperiode in Fig. 15, nämlich etwa acht Fünftelsecunden.

Wir gelangen durch diese Betrachtung zum Schlusse, dass wir es in Fig. 16 mit einer continuirlichen Vorhofbigeminie mit Ausfall der Kammerextrasystole zu thun haben.

Fig. 17 zeigt eine wenn auch nicht vollständige, so doch annähernd rhythmische Pulsfolge von etwa derselben Frequenz wie Fig. 16.

Auffallend ist in Fig. 17 die verschiedene Grösse der v_s-Wellen. Die dem zweiten Cubitalpuls entsprechende v_s-Welle zeigt beim Vergleich mit den v_s-Wellen zur Zeit normaler Schlagfolge eine solche Grösse und Form, dass wir keinen Grund haben anzunehmen, dass während ihrer Ausbildung eine vorzeitige Vorhofcontraction erfolgt. Die verschiedene Grösse der übrigen v_s-Wellen wird man wohl auf eine verschiedene Vorzeitigkeit der mit dieser Welle mehr oder minder gleichzeitig auftretenden Vorhofcontraction beziehen müssen. Auf den Umstand, dass jene Pulsperiode, während welcher keine vorzeitige Vorhofcontraction angenommen werden kann, etwa gleich lang ist wie die einem Vorhofbigeminus entsprechenden Pulsperioden, werden wir noch zurückkommen.

Fig. 18 zeigt Venen- und Arterienpuls zur Zeit des Uberganges einer continuirlichen Bigeminie in normale Schlagfolge.

Wie aus der Verkürzung des Intervalles a—c bei dem vorzeitigen Pulse hervorgeht, handelt es sich um eine atrioventriculäre Bigeminie. Die Extraperiode besitzt ungefähr die Länge der Perioden der folgenden rhythmischen Schlagfolge mit normalem a—c Intervall.

Oefters wechseln atrioventriculäre Bigemini und die oben beschriebenen Vorhofbigemini mit Ausfall der Kammerextrasystole unmittelbar mit einander ab wie in Fig. 19.

Bei × findet sich in Fig. 19 eine etwas mehr als acht Fünftelsecunden dauernde Pulsperiode, während welcher man aus dem Verhalten des Venenpulses das Auftreten einer vorzeitigen Vorhofcontraction nicht entnehmen kann. Die Dauer dieser verlängerten Pulsperiode bezw. der ihr entsprechenden Vorhofperiode ist nur sehr wenig länger als die Dauer der in derselben Curve vorkommenden Vorhofbigemini.

Wir haben schon bei Besprechung von Fig. 17 auf das Auftreten einer solchen verlängerten Pulsperiode aufmerksam gemacht, die ihrem Zeitwerth nach ungefähr der Dauer eines Vorhofbigeminus entsprach, und werden auf diesen Punkt sofort noch einzugehen haben.

Fig. 20 zeigt eine gleichzeitige Arterien- und Venenpulsaufnahme während einer Pulsallorhythmie, die sehr häufig bei der Patientin zu beobachten war. Sie bietet das Bild einer continuirlichen Trigeminie, bei der die Länge der ersten Pulsperiode am kürzesten, die der letzten am längsten ist.

An der Venenpulscurve sieht man, dass dem zweiten und dem vierten Puls ein normales Intervall a—c, dem dritten ein verkürztes a—c Intervall entspricht, der dritte Puls also durch einen atrioventriculären Herzschlag hervorgerufen wird. Die Dauer der dem atrioventriculären Herzschlage entsprechenden Vorhofperiode beträgt etwa sechs Fünftelsecunden, was die Länge der Vorhof-Extraperiode der in Fig. 18 beschriebenen

continuirlichen Bigeminie und der Normalperiode der anschliessenden regelmässigen Schlagfolge entspricht. Die Dauer der letzten Vorhofperiode des Trigeminus beträgt etwa acht Fünftelsecunden; sie ist also ihrem Zeitwerth nach mit den in Fig. 17 und 19 beschriebenen verlängerten Perioden zu vergleichen.

Es entsteht nun die Frage, wie man sich diese Pulsperioden entstanden denken kann. Man wird dem Umstande Bedeutung beilegen müssen, dass die in Rede stehenden Pulsperioden einen Zeitwerth besitzen, der ungefähr der Dauer der bei der Patientin beobachteten Vorhofbigemini mit Kammerextrasystolenausfall entspricht und es liegt darum nahe, sich diese Pulsperioden durch in der Gegend der Bildungstätte der Ursprungsreize angreifende Extrareize entstanden zu denken, bei denen die Extraerregungen nicht auf den Vorhof und die Kammern übergehen.

Fassen wir das Ergebniss der Analyse der bei den beiden Untersuchungen der Pat. G. gewonnenen Curven zusammen, so lässt sich folgendes sagen.

Bei der ersten graphischen Untersuchung des Arterien- und Venenpulses betrug die Frequenz der normalen Schlagfolge etwa 75, bei der zweiten etwa 50.

Bei beiden Untersuchungen gelangten Vorhofextrasystolen zur Beobachtung, die nicht auf die Kammern übergingen. Die Vorhofextraperiode war an den bei der zweiten Untersuchung aufgenommenen Curven deutlich verkürzt gegenüber der Länge einer Periode normaler Schlagfolge. Es ist wahrscheinlich, dass zur Zeit der zweiten Untersuchung auch Extrasystolen in der Nähe der Bildungsstätte der Ursprungsreize auftraten, wobei die Erregung nicht auf den Vorhof und die Kammer überging.

Bei beiden Untersuchungen waren atrioventriculäre Extrasystolen nachzuweisen.

Bemerkungen zur Pathogenese des Ausfalles der den supraventriculären Extrasystolen nachfolgenden Kammerextrasystolen.

Wenn wir an die Erörterung der Bedingungen gehen, welche für das Zustandekommen der in Rede stehenden Erscheinung in den hier mitgetheilten Fällen verantwortlich zu machen sind, so müssen wir zunächst die Vorzeitigkeit der Vorhofcontraction als einen Coefficienten für das Zustandekommen dieser Erscheinung bezeichnen.

In keinem der hier mitgetheilten Fälle kam es zu einem Kammersystolenausfall bei normaler rhythmischer Schlagfolge des Vorhofes, sondern es wurden nur nach vorzeitigen Vorhofcontractionen Kammersystolenausfälle beobachtet.

Im zweiten und dritten Falle entsprachen den Vorhofcontractionen geringerer Vorzeitigkeit Kammercontractionen, denen grösserer Vorzeitigkeit Kammersystolenausfälle.

Die diesbezüglichen Verhältnisse im ersten Fall werden noch besonders besprochen werden.

Leider sind wir nicht in der Lage, in unseren Fällen den Ausgangspunkt jener vorzeitigen Vorhofcontractionen, denen keine Kammer-



contraction entspricht, mit Sicherheit zu bestimmen, zumal wir keine elektrocardiographischen Aufnahmen machen konnten.

In allen drei Fällen gelangten auch vorzeitige Vorhofcontractionen zur Beobachtung, denen Kammercontractionen entsprachen. Im ersten Falle zeigt das Intervall a—cb dieser vorzeitigen Herzschläge keine Verkürzung gegenüber der Dauer dieses Intervalles bei den normalen Schlägen, sodass man den Ausgangspunkt der Erregung dieser vorzeitigen Herzschläge in den Vorhof localisiren kann. Man darf vermuthen, dass wenigstens jene vorzeitigen nicht von Kammersystolen begleiteten Vorhofcontractionen, die ungefähr den gleichen Grad der Vorzeitigkeit und annähernd die nämliche Länge der Vorhofextraperiode zeigen wie die Vorhofcontractionen der eben erwähnten vorzeitigen Herzschläge, auch denselben oder annähernd denselben Ausgangspunkt der Vorhoferregung haben. Im zweiten Falle sind die Vorhofbigemini, bei denen es zum Ausfall der Kammerextrasystolen kommt, vorzeitiger und kürzer als jene Vorhofbigemini, bei denen dies nicht der Fall ist, sodass es schwer ist, irgend eine Vermuthung über den Ausgangspunkt zu äussern. Im dritten Falle ist da, wo einem vorzeitigen Vorhofschlag ein Kammerschlag folgt, das Intervall a—cb deutlich verkürzt, sodass der atrioventriculäre Ursprung dieser Schläge ausser Frage steht. Da in diesem Falle die Vorhofbigemini, denen keine Kammerextrasystole entspricht, einen gänzlich verschiedenen Grad der Vorzeitigkeit sowie ein ganz anderes Verhalten der Extraperiode (Verkürzung derselben gegenüber der Normalperiode)[1]. als die atrioventriculären Bigemini zeigen, so ist wohl anzunehmen, dass der Ausgangspunkt dieser Bigemini ein anderer ist als die der atrioventriculären und wir dürfen ihn mit Rücksicht auf das eben erwähnte Verhalten der Extraperiode wohl in die Nähe des Ortes der Ursprungsreize verlegen, was mit dem von uns wahrscheinlich gemachten Vorkommen von in der Nähe des Ortes der Ursprungsreize entstehenden Extrasystolen, die nicht auf den Vorhof übergehen, im Einklang steht[2]).

Die Vorzeitigkeit der Vorhofcontraction ist jedoch nur ein Coefficient für das Zustandekommen des Ausfalles der Kammerextrasystolen in unseren Fällen. In keinem dieser Fälle ist die Vorzeitigkeit so bedeutend, dass durch sie allein der Ausfall der Kammerextrasystolen verstanden werden könnte. Es ist schwierig, ganz genaue Angaben über den Grad

1) Dass die Extraperiode eines automatisch thätigen Herzabschnittes unter Umständen kürzer sein kann als eine Normalperiode, ist vom Kalt- wie Warmblüter experiment bekannt. Lewis (Observations upon disorders of the hearts action. Heart 1912, Vol. 3., S. 281) hat diese Erscheinung auch klinisch bei auriculären Extrasystolen beobachtet. Er localisirt auf Grund elektrocardiographischer Aufnahmen den Ausgangsort dieser Extrasystolen in der Nähe des Schrittmachers.

2) Es wäre daran zu denken, dass in diesem Falle die Ursprungsreize nicht im Keith-Flack'schen Knoten, sondern in der Gegend des Coronarsinus entstehen könnten, eine Annahme, der das Fehlen einer bemerkenswerthen Verkürzung des Intervalles a—c im Hinblick auf einschlägige experimentelle Untersuchungen nicht widerspricht. Diese Auffassung hätte den Vortheil, dass die Angriffspunkte der beiden in diesem Falle vorhandenen verschiedenen Typen von Extrasystolen anatomisch einander näher gerückt erscheinen würden.



der Vorzeitigkeit der Vorhofcontraction in unseren Fällen zu machen, da, wie schon ausführlich erörtert worden, die vorzeitige Vorhofwelle mit der ihr vorangehenden Kammerstauungswelle zu einer einzigen Erhebung verschmilzt, an der der Moment des Beginnes der Vorhofwelle kaum oder nicht zu erkennen ist. Im ersten Falle beträgt der Abstand der vorzeitigsten Vorhofwelle, der keine Kammerextrasystole folgt, von der ihr vorangehenden Kammerklappenwelle[1]) etwa 0,4 Sec., im zweiten etwas mehr als 0,2 Sec.; im dritten Fall sind die vorzeitigen Vorhofwellen ohne nachfolgende Kammerextrasystole durchschnittlich etwa 0,2 Sec. von den vorhergehenden Kammerklappenwellen entfernt.

Sieht man die in der Literatur verzeichneten Fälle von vorzeitiger Vorhofcontraction auf den Grad ihrer Vorzeitigkeit hin durch, so kann man sich leicht überzeugen, dass die Vorhofcontraction, selbst bei einer Vorzeitigkeit, wie sie unserem zweiten Fall entspricht, auf die Kammern übergehen kann. Bei solchen Vergleichen muss man allerdings immer die Frequenz berücksichtigen, da, wie H. E. Hering[2]) für den Menschen zeigen konnte, sich die refractäre Phase des Herzens mit der Frequenz ändert.

In Fig. 5 unseres zweiten Falles, die von unseren Beobachtungen die vorzeitigste Vorhofextrasystole mit Ausfall der Kammerextrasystole zeigt, beträgt die Frequenz etwa 75. Mackenzie bildet in seinem Lehrbuch der Herzkrankheiten in Fig. 99 eine Curve ab, aus der hervorgeht, dass eine vorzeitige Vorhofcontraction, die im Hinblick auf die vorangehende Kammercontraction annähernd die nämliche Vorzeitigkeit aufweist bei annähernd der nämlichen Frequenz, auf die Kammer übergehen kann.

In Fig. 40 der Mittheilungen von Pan „über das Verhalten des Venenpulses bei den durch Extrasystolen verursachten Unregelmässigkeiten des menschlichen Herzens"[3]) sehen wir bei einer Frequenz von etwa 60 in der Minute eine Vorhofextrasystole mit nachfolgender Kammerextrasystole, während an der von unserem ersten Fall herrührenden Curve, bei der eine annähernd gleichgrosse Frequenz besteht, schon viel weniger vorzeitige Vorhofextrasystolen, denen keine Kammerextrasystole folgt, zu sehen sind.

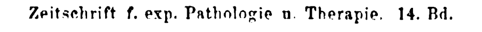
Dass in diesem Fall die Vorzeitigkeit der Vorhofextrasystole allein für den Ausfall der nachfolgenden Kammerextrasystole nicht verantwortlich ist, geht schon ohne weiteres daraus hervor, dass bei ihm Vorhofextrasystolen von gleicher Vorzeitigkeit einmal eine Kammerextrasystole auslösen, das andere Mal nicht[4]), ferner minder vorzeitige Vorhofextra-

1) Es wurde der Abstand Kammerklappenwelle — Vorhofwelle deshalb bestimmt, weil für das Zustandekommen des Ausfalles der der vorzeitigen Vorhofcontraction entsprechenden Kammerextrasystole eigentlich nicht die Vorzeitigkeit der Vorhofcontraction in Bezug auf den regelmässigen Vorhofrhythmus, sondern das vorzeitige Eintreffen der Vorhoferregung nach Beginn der Kammercontraction in Betracht kommt.

2) Pflüger's Arch. 1902. Bd. 89. S. 283.

3) Diese Zeitschr. 1905. Bd. 1. S. 57.

4) Inwieweit für die Erlärung der Erscheinung, dass bei gleicher Vorzeitigkeit der Vorhofcontraction dieselbe einmal auf die Kammer übergeht, das andere mal nicht, eine Verschiedenheit im Ausgangspunkt der vorzeitigen Vorhofcontractionen bei bestehender Ueberleitungsstörung mit in Betracht kommt, möge dahingestellt bleiben.





systolen auf die Kammer nicht übergehen, während das bei vorzeitigeren der Fall ist.

Es muss also in unseren Fällen noch als weiterer Coefficient für das Zustandekommen des Ausfalles der einer vorzeitigen Vorhofsystole folgenden Kammerextrasystole ein besonderer das Ueberleitungsvermögen herabsetzender Factor vorhanden sein, als welcher entweder eine directe Schädigung des Ueberleitungssystems oder eine indirecte Beeinflussung der Ueberleitung durch die extracardialen Nerven oder beides in Betracht zu ziehen wäre.

Die in unserem ersten Falle beobachtete Erscheinung, dass gleich vorzeitige Vorhofcontractionen einmal auf die Kammer übergehen, das andere Mal nicht, lässt sich mit grosser Wahrscheinlichkeit auf Aenderungen des extracardialen Nerveneinflusses auf die Ueberleitung beziehen.

Es wurde schon bei der Besprechung der Curven dieses Falles hervorgehoben, dass an jenen Stellen, an denen der Vorhofextrasystole eine Kammerextrasystole folgte, keine Verlängerung der der Postextrasystole folgenden Vorhofperioden nachweisbar war, während letztere sonst stets sehr deutlich in diesem Falle in Erscheinung trat.

Da sowohl der Kammersystolenausfall als die Verlängerung der der Postextrasystolen folgenden Vorhofperioden eine Hemmungserscheinung darstellt, so liegt es nahe, für diese beiden Erscheinungen einen gemeinsamen Coefficienten zu suchen, als welcher eine gesteigerte Vaguserregung in Betracht zu ziehen wäre.

Es ist zwar durch experimentelle Untersuchungen festgestellt, dass die Verlängerung der der Postextrasystole folgenden Vorhofperioden auch nach Ausschaltung des Vaguseinflusses durch Atropin in Erscheinung treten kann; doch ist zu erwarten, dass Vaguserregung infolge ihres die Automatie herabsetzenden Einflusses das Auftreten des auf einer Verzögerung der Reizbildung beruhenden frequenzhemmenden Effectes der Extrasystole begünstigen dürfte, zumal Rothberger und Winterberg[1]) in einer von mir[2]) an einem anderen Orte ausführlich besprochenen Mittheilung berichten, dass sie „regelmässige und ausgesprochene Hemmungswirkung" nur dann sahen, „wenn der durch Acceleransreizung erzeugte atrioventriculäre Rhythmus zu einer Zeit durch Extrasystolen unterbrochen wurde, zu der sich das Abklingen des chronotropen Reizeffectes schon stärker accentuirte", also dass Abklingen von Acceleranserregung das Auftreten der frequenzhemmenden Wirkung begünstigte.

In unserem Falle ist eine gleichzeitig die Frequenz der Ursprungsreize beschleunigende Wirkung zur Zeit der auf die Kammer übergehenden Vorhofextrasystole nicht nachzuweisen, doch könnte eine solche lediglich infolge des durch das Auftreten der Extrasystole gestörten Bildungsprocesses der Ursprungsreize nicht zum Ausdruck kommen.

Die vorstehenden Erwägungen machen es also sehr wahrscheinlich, dass hier eine Aenderung des Einflusses der extracardialen Herznerven

1) Pflüger's Arch. 1912. Bd. 146. S. 385.
2) Diese Zeitschr. 1913. Bd. 13. S. 1.



dafür verantwortlich zu machen ist, ob bei der nämlichen Vorzeitigkeit der Vorhofcontraction diese auf die Kammer übergeht oder nicht[1]).

Auch in unseren beiden anderen Fällen dürfen wir extracardialen Nerveneinfluss als einen Coefficienten für das Zustandekommen des Ausfalles der Kammerextrasystole nach vorzeitigen Vorhofcontractionen in Betracht ziehen. Es lässt sich bei beiden das Vorhandensein eines Vagustonus durch das Auftreten einer Beschleunigung der Herzaction bei tiefer Athmung nachweisen. In unserem dritten Fall tritt zur Zeit der zweiten Aufnahme ein sehr erheblicher frequenzhemmender Vaguseinfluss in Erscheinung.

Für die Annahme einer directen Schädigung des Ueberleitungssystems in den von uns beobachteten Fällen vermögen wir keine Thatsachen oder Anhaltspunkte anzuführen, in unserem ersten Falle können wir eine solche mit Rücksicht darauf, dass während der tachycardischen Anfälle jeder Vorhofschlag auf die Kammer überging, geradezu ausschliessen.

Einschlägige Literatur.

Die Erscheinung, dass die einer vorzeitigen Vorhofcontraction entsprechende Kammercontraction unter Umständen ausfallen kann, wurde im Säugethier-Experiment von H. E. Hering bereits im Jahre 1901 beobachtet.

Hering schreibt in seiner Mittheilung „Die myoerethischen Unregelmässigkeiten“[2]) auf Seite 16 des Separat-Abdruckes:

„Ich habe nun gesehen, dass auch der P. deficiens oft auf einem Bigeminus des Herzens beruht, nur bleibt in diesem Falle der Bigeminus auf die Vorhöfe beschränkt. Ich habe sowohl künstlichen wie auch natürlichen P. deficiens beobachtet. Den künstlichen erhält man bei Reizung der Venen oder der Vorhöfe mit Einzelreizen; bei Reizung der Venen kann es vorkommen, dass auch an den Vorhöfen der Bigeminus nicht oder nur angedeutet zum Ausdruck kommt. Die Erklärung für den künstlichen oder natürlichen P. deficiens, bei welchem der Bigeminus auf den Vorhof beschränkt bleibt, ist die, dass die vom Vorhof kommende Erregung den Ventrikel in der refractären Phase trifft, was geschieht, wenn die Extrasystole am Vorhofe sehr verfrüht auftritt.

---

1) Wie erwähnt, zeigte dieser Pat. tachycardische Anfälle. Bei diesen ging jeder Vorhofschlag auf die Kammer über, selbst bei einer Vorhoffrequenz von 180, welche viel höher ist als es den vorzeitigsten sporadischen Vorhofcontractionen mit nachfolgendem Kammerextrasystolenausfall entspricht, welche ausserhalb der Anfälle in diesem Falle beobachtet wurden.

Diese Erscheinung wird uns verständlich, wenn wir bedenken, dass bei der Pathogenese der tachycardischen Anfälle wahrscheinlich eine Acceleranserregung eine Rolle spielt, die gleichzeitig eine die Ueberleitung begünstigende Wirkung entfaltet.

Das Fehlen von Kammersystolenausfällen während der Tachycardie spricht gegen die Annahme einer directen Schädigung des Ueberleitungssystems.

2) H. E. Hering, Die myoerethischen Unregelmässigkeiten des Herzens. Prag. med. Wochenschrift 1910. Jg. 25. No. 1—2.



Der künstliche wie der natürliche P. deficiens ist in diesen Fällen, soweit ich es bis jetzt beobachtet habe, immer ein verkürzter."

Curven, welche die eben citirten Ausführungen belegen, finden sich in einer 1906 erschienenen Mittheilung Hering's „Experimentelle Untersuchungen über Herzunregelmässigkeiten an Affen", in der Versuche, die bereits 1901 gemacht wurden, verarbeitet sind[1]).

Dass die hier besprochene Erscheinung auch in das Bereich der klinischen Beobachtung fällt, hat zuerst Hewlett in einer 1907 erschienenen Mittheilung „The blocking of auricular extrasystoles"[2]) an der Hand gleichzeitig aufgenommener Arterien-, Herzstoss- und Venenpulscurven nachgewiesen.

Seither wurden einschlägige klinische Beobachtungen veröffentlicht von Th. Lewis, Paroxysmal Tachycardia, the result of ectopic impulse information[3]), Rosenthal, Report of a case demonstrating pulsus alternans, blocked auricular extrasystoles and aberrant ventricular electric complexes[4]) und Robinson und Draper, Rhythmic changes in the human heart beat[5]).

Robinson und Draper berücksichtigen die Bedeutung des Einflusses der extracardialen Herznerven bei der Pathogenese der in Rede stehenden Erscheinung; sie erwähnen: „When the vagus tone was relatively high, the extrasystoles . . . were always blocked."

Schlusssätze.

In drei Fällen wurde beim Menschen auf Grund gleichzeitiger Aufnahmen des Arterien- und Venenpulses das Vorkommen von Vorhofextrasystolen, denen keine Kammerextrasystolen entsprechen, festgestellt.

Im dritten Fall zeigten diese Vorhofbigemini eine gegenüber der Länge der Normalperiode verkürzte Extraperiode; dieses spricht dafür, dass ihr Ausgangspunkt die Sinusgegend war.

In demselben Falle wurde auch das Vorkommen langer Vorhofperioden festgestellt, deren Zeitwerth dem der eben erwähnten Vorhofbigemini mit Kammerextrasystolenausfall entsprach, weshalb erstere als der Ausdruck von Sinusextrasystolen, die nicht auf die Kammer übergingen, aufgefasst wurden.

In allen drei Fällen lässt sich der Ausfall der Kammerextrasystole nicht allein durch die Grösse der Vorzeitigkeit der Vorhofextrasystole erklären.

Im zweiten Falle ging die Vorhofextrasystole bei dem nämlichen Vorzeitigkeitsgrad einmal auf die Kammer über, einmal nicht, wobei im

1) Diese Zeitschr. 1906. Bd. 2. S. 525. Der grösste Theil der Curven, welche Herrn Prof. Hering zu seinen hier wiedergegebenen Ausführungen veranlassten, sind, obgleich schon seit vielen Jahren zur Publication vorbereitet, noch nicht veröffentlicht worden.

2) Journ. Amer. Med. Assoc. 1907. Vol. 48. p. 1597.

3) Heart. 1910. Vol. I. S. 262.

4) Amer. Journ. of med. Sci. 1911. Vol. 142. p. 788.

5) Heart. 1912. Vol. 4. S. 97.



ersteren Falle, die sonst in demselben stets sehr deutliche Verlängerung der der Postextrasystole folgenden Vorhofperioden ausblieb.

Da sowohl der Kammersystolenausfall als auch die Verlängerung der der Postextrasystole folgenden Vorhofperioden eine Hemmungswirkung darstellt, wird die Bedeutung des Vagustonus für das Zustandekommen des Kammerextrasystolenausfalles in diesem Falle wahrscheinlich gemacht und auch für die beiden übrigen Fälle dieser als Coefficient für den Ausfall der Kammerextrasystole in Betracht gezogen.

Zwei von den drei mitgetheilten Fällen betreffen Frauen, bei denen die hier erörterte Herzunregelmässigkeit im Wochenbett auftrat, sodass diese Mittheilung gleichzeitig einen Beitrag zur Kenntniss der im Wochenbett auftretenden Herzunregelmässigkeiten bildet.



XXX.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der deutschen Universität in Prag (Prof. H. E. Hering).

Die Aenderungen der Anspruchsfähigkeit der Kammer des Froschherzens für verschiedenartige elektrische Reize unter dem Einfluss von Giften.

Von

Prof. Dr. **Hugo Wiener** und Priv.-Doc. Dr. **J. Rihl.**

In einer im Jahre 1904 erschienenen, „Ueber die Eigenschaft des Digitalins, in nicht tödtlicher Gabe die Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels für künstliche Reize vorübergehend zu vermindern" betitelten, Arbeit[1]) theilte Brandenburg Versuche an Esculenten mit, in denen er feststellte, dass die Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels für Oeffnungsinductionsschläge im Verlaufe der „Digitalinvergiftung" zu einer Zeit, wo das vergiftete Herz mit erhöhter Contractilität und in verlangsamten Tempo arbeitet, eine vorübergehende Herabsetzung bis zur vollständigen Aufhebung erfährt.

Eine gleiche Beobachtung an isolirten, mit Ringerscher Lösung durchströmten Katzenherzen veröffentlichte im Jahre 1907 H. E. Hering[2]), nach der „nach einer Anzahl Injectionen von Digitalin (0,1 pCt.) die elektrische Anspruchsfähigkeit der automatisch schlagenden Kammern allmählich so abnahm, dass selbst bei Rollenabstand 0 i. e. bei übereinander geschobenen Rollen weder Oeffnungs- noch Schliessungs-Inductionsschläge eine Extrasystole auszulösen vermochten, während die Kammer 30 Schläge in der Minute machte". Brandenburg verallgemeinerte seinen Befund und stellte die Behauptung auf, dass unter dem Einfluss geringer Mengen von Digitalin die Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels für äussere Reize vorübergehend herabgesetzt wird, und ging in der Verallgemeinerung des Befundes noch weiter, indem er schlechtweg behauptete, dass durch geringe Digitalinmengen vorübergehend die Anspruchsfähigkeit des Herzmuskels für Reize herabgesetzt ist.

Auf die Unzulässigkeit dieser Verallgemeinerung hat H. E. Hering[3]) im Jahre 1911 hingewiesen, indem er ausführte, dass der Ausfall dieser Versuche nichts über die Anspruchsfähigkeit im allgemeinen, sondern nur

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 53.

2) H. E. Hering, Ueber die Automatie des Säugethierherzens. Pflüger's Arch. 1907. Bd. 116. S. 149.

3) H. E. Hering, Ueber die Unabhängigkeit der Reizbildung und der Reactionsfähigkeit des Herzens. Pflüger's Arch. 1911. Bd. 143. S. 370.



über die künstliche Anspruchsfähigkeit und unter dieser nur über die spezielle Anspruchsfähigkeit für bestimmte elektrische Reize etwas besagt.

Nun ist in der Physiologie die verschiedene Anspruchsfähigkeit erregbarer Gebilde für verschiedene elektrische Reize bekannt und es wäre daher noch, wie Hering ausführt, zu prüfen, wie sich der konstante Strom bei den Digitalinherzen verhält. Von diesem Gesichtspunkte aus haben wir zunächst die Versuche Brandenburg's unter gleichzeitiger Prüfung der galvanischen Anspruchsfähigkeit wiederholt. Der Ausfall dieser Versuche hat uns dann bewogen, in gleicher Weise mit anderen Substanzen vergiftete Herzen zu prüfen.

Methodik.

Die Versuchsmethodik war im Grossen und Ganzen die gleiche, wie die von Brandenburg verwendete, nur mit verschiedenen, für unsere speciellen Zwecke nothwendigen, Modificationen. Wir haben ausschliesslich an Fröschen, zum Theil Temporarien, zum Theil Esculenten, experimentirt. Die meisten Thiere wurden curarisirt und nur bei wenigen, bei denen wir es speciell im Protokoll anführen, das Rückenmark hoch oben durchschnitten. Das Thier wurde dann aufgespannt, das Herz frei gelegt und die Bewegungen der Kammerspitze mittels der Suspensionsmethode verzeichnet. Zur Zuleitung des elektrischen Stromes verwendeten wir unpolarisirbare Stiefelelektroden, von deren Thonconus je ein mit physiologischer Kochsalzlösung getränkter Wollfaden auf die Oberfläche der Kammer herabreichte; dieser Wollfaden hatte an seinem unteren Ende einen scharfen Querschnitt, mit dem er auf die Kammeroberfläche zu stehen kam. Die Länge des Fadens war so gewählt, dass seine Berührungsfläche mit der Kammer keine Aenderungen und Verschiebungen bei der Bewegung des Herzens erfahren konnte.

Mittels einer Pohl'schen Wippe ohne Kreuz konnte den Elektroden einmal ein Inductionsstrom von einem Du Bois'schen Schlitteninductorium, das durch zwei Leclancheelemente gespeist wurde, das andere Mal der constante Strom einer Kohlenzinkbatterie zugeleitet werden. Die Variirung der Stärke des Inductionsstromes geschah durch die Verschiebung der secundären Spirale, die Variirung des constanten Stromes, abgesehen von der Variirung der Zahl der Elemente, durch ein in die Nebenschliessung eingeschaltetes Saitenrheochord.

Diese Versuchsanordnung gestattete uns mit voller Sicherheit die Reize immer an der nämlichen Stelle der Kammer zu appliciren, was für die Beurtheilung der Resultate von besonderer Wichtigkeit ist, da, wie Brandenburg gezeigt hat, verschiedene Stellen des Ventrikels verschiedene Anspruchsfähigkeit zeigen.

Aus diesem Grunde hielten wir die Unveränderlichkeit der Reizstelle für nothwendig. Für die Bedenken Brandenburg's, dass sich zuweilen an einer Stelle, die mit schwachem Strom längere Zeit gereizt wird, eine Zunahme der Empfindlichkeit entwickelt, während umgekehrt die wiederholte Einwirkung starker Ströme an derselben Stelle die Anspruchsfähigkeit herabsetzt, konnten wir keinen Anhaltspunkt finden. Noch viel weniger sahen wir die von Brandenburg an den Ansatz-



stellen der Elektroden beschriebenen localen Veränderungen des Herzmuskels (weissliche Färbung) als Zeichen einer schweren Schädigung desselben. Vielleicht ist dies auf die von uns angewendete Art der Stromzuleitung (mit physiologischer Kochsalzlösung getränkte Fäden) zu beziehen.

Bei der Prüfung der Anspruchsfähigkeit sowohl für Inductionsschläge, wie für den constanten Strom, gingen wir stets von schwachen unwirksamen Strömen aus, verstärkten sie allmählich bis zum Auftreten eines Reizeffectes und schwächten die Ströme dann wieder bis zur Unwirksamseit ab. In den meisten Fällen erhielten wir bei beiden Stromarten eine sehr scharfe Grenze und nur in wenigen Fällen war nach Auftreten des ersten Reizeffectes auch noch der wieder abgeschwächte, früher unwirksame Strom, wirksam; doch konnten wir auch in diesen Fällen bei Wiederholung der Prüfung schliesslich doch eine scharfe Grenze erzielen.

Selbstverständlich haben wir auf die bekannte Thatsache, dass die Anspruchsfähigkeit im Verlaufe der refractären Phase sich ändert, Rücksicht genommen, indem wir möglichst in derselben Phase des Contractionsablaufes der Kammer reizten. Uebrigens war die von uns gewählte Abstufung der Reizgrösse nicht so fein, dass die Aenderungen in der Reizschwelle während der refractären Phase zum Ausdrucke kamen.

Wir prüften meist zunächst die Wirkung von Einzelinductionsschlägen und schlossen unmittelbar daran die Prüfung der Anspruchsfähigkeit für den constanten Strom. Bei ersterer Prüfung reizten wir sowohl mit Schliessungs-, wie mit Oeffnungsinductionsschlägen, wobei es sich zeigte, dass, wie bekannt, zunächst der Oeffnungsinductionsschlag der wirksamere war. Dementsprechend sind die von uns in den Protokollen angeführten Rollenabstände auf Oeffnungsinductionsschläge zu beziehen. Nur in späteren Stadien einiger Versuche zeigte sich der Schliessungsinductionsstrom wirksamer, was in den Protokollen speciell bemerkt wurde. Die Reizung mit dem galvanischen Strom wurde so ausgeführt, dass wir Schliessung und Oeffnung dieses Stromes einander sofort folgen liessen, um das Herz nur einen Moment zu durchströmen. Nach jeder einzelnen Prüfung liessen wir dann eine mehr oder minder lange Pause eintreten, während der die Elektroden und das Herz selbst mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchtet wurden. Auf diese Weise dauerten die meisten Versuche mehrere Stunden und wir mussten zunächst, um die Versuchsergebnisse bei verschiedenen Vergiftungen verwerthen zu können, feststellen, inwieweit sich durch die äusseren Umstände, ohne Einwirkung eines Giftes, die Verhältnisse der Anspruchsfähigkeit im Verlaufe mehrerer Stunden ändern.

Versuche am unvergifteten Frosch.

Die nachfolgenden Versuche sind ausschliesslich an Esculenten ausgeführt und ihre Ergebnisse sollen, wie die bei allen späteren Versuchen, der Uebersichtlichkeit halber tabellarisch angeführt werden. Wir bemerken zur Erklärung der Tabellen, dass die Zahlen der sechsten Kolonne die Zeit der Prüfung, die Zahlen der siebenten Kolonne die grössten Rollenabstände, bei denen die einzelnen Inductionsschläge noch



wirksam waren, darstellen, die achte Kolonne zunächst die Zahl der bei der Prüfung mit dem constanten Strom verwendeten Elemente und dahinter die in Zahlen ausgedrückten Rheochordwiderstände enthält, die zur Erreichung der geringsten wirksamen Stromstärke nothwendig waren. Dabei haben wir letztere Bezeichnung so gewählt, dass wir den Widerstand der beiden, 1 Meter langen Platindrähte des Du Bois'schen Saitenrheochords als 1 setzten. ∞ bedeutet Ausschaltung des Rheochords. Die letzte Kolonne enthält die Minutenfrequenz der Kammerschläge.

Tabelle I.

Versuchs-No.	Datum	Gewicht	Eingriff		Prüfung			
			Zeit	Art	Zeit	Induction	galvanisch	Herzfrequenz
26	3. 5.	90	—	—	4^{45}	7	2 E 1	60
					5	7	2 E 2	63
					5^{15}	7	2 E 3	60
					5^{30}	7	2 E 3	60
					6	7	2 E 3	60
					6^{50}	6	2 E 7	57
27	5. 5.	100	—	—	5^{07}	8	2 E $^1/_4$	45
					5^{20}	7	2 E 1	51
					5^{25}	6	2 E 2	51
					5^{40}	7	2 E 1	45
				Elektroden befeuchtet	5^{41}	6	2 E ∞	45
					6^{02}	6	2 E 2	42
					6^{05}	5	2 E 6	42
28	6. 5.	90	—		4^{36}	5	2 E 1	51
					4^{55}	4	2 E 1	50
					5^{15}	4	2 E 1	45
					5^{30}	6	2 E 3	45
					5^{35}	5	2 E 8	45
					5^{45}	6	2 E 3	45
					5^{55}	5	2 E 4	45
					6	6	2 E 8	45
					6^{15}	6	2 E 6	45
				Elektroden befeuchtet	6^{20}	5	2 E 13	45
					6^{45}	6	2 E 10	45
					6^{50}	6	2 E 10	45
29	7. 5.	100	—	—	5^{25}	6	2 E 8	56
					5^{40}	7	2 E 15	54
					5^{55}	6	2 E 9	54
				Elektroden befeuchtet	6	7	2 E ∞	54
					6^{15}	7	2 E 7	54
					6^{30}	7	2 E 8	52
30	13. 5.	85	—	—	5	8	2 E 5	69
					5^{20}	8	2 E 3	63
					5^{35}	8	2 E 4	60
					5^{50}	8	2 E 1	63
					6^{10}	8	2 E 3	63
					6^{20}	7	2 E 4	60
31	17. 5.	90	—	—	6^{10}	9	4 E ∞	50
					6^{30}	8	4 E ∞	39
					6^{45}	8	4 E ∞	36
					7	8	4 E ∞	39

Alle diese Versuche, von denen der kürzeste ca. $^3/_4$ Stunden, der längste $2^1/_4$ Stunden dauerte, zeigen während der Versuchszeit eine ziemlich gleichbleibende Anspruchsfähigkeit sowohl für Inductionsschläge, wie für galvanische Reizung.



In einer Anzahl von Versuchen trat schliesslich eine ganz geringfügige Herabsetzung der Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge ein, dieselbe ist ausgedrückt in Versuch 26 durch Verringerung des Werthes für den Rollenabstand um 1 cm, in Versuch 27 um 3 cm, in Versuch 30 um 1 cm, in Versuch 31 um 1 cm. In anderen Versuchen wieder trat eine leichte Steigerung der Inductionserregbarkeit ein, die in Versuch 28 durch Vergrösserung des Rollenabstandes um 2 cm, in Versuch 29 um 1 cm ausgedrückt ist. Aber auch innerhalb der Versuchsdauer traten in einzelnen Fällen Schwankungen innerhalb dieser engen Grenzen ein.

Was die Anspruchsfähigkeit für den galvanischen Strom betrifft, so zeigte sie sich ebenfalls während der ganzen Versuchsdauer ziemlich constant; in Versuch 31 vollständig constant, in anderen Versuchen zeigte sie leichte Schwankungen; in Versuch 26 schwankten die nothwendigen Rheochordwiderstände zwischen 1 und 7, in Versuch 27 zwischen 0,25 und 6, in Versuch 28 zwischen 1 und 10, in Versuch 29 zwischen 8 und 15 und in Versuch 30 zwischen 5 und 4.

In der Mehrzahl der Versuche war am Schluss die Anspruchsfähigkeit für den galvanischen Strom kleiner als am Anfang, in der Minderzahl grösser.

Nur ganz vorübergehend fanden wir in den Versuchen 27, 28, 29 mitunter um vieles stärkere Ströme bei der Prüfung der galvanischen Anspruchsfähigkeit wirksam, als unmittelbar vorher und nachher. Dieser Umstand ist aber nicht auf eine vorübergehende Herabsetzung der Anspruchsfähigkeit zu beziehen, sondern findet seine Erklärung durch die unmittelbar vor der Prüfung vorgenommene stärkere Befeuchtung der den Strom zuleitenden Baumwollfäden — wie aus der Tabelle ersichtlich ist —, wodurch es infolge der capillaren Flüssigkeitsschicht um den Ansatz der Fäden zu einer Vergrösserung des Querschnittes der Strombahn und Verringerung der Stromdichte an der Reizstelle kam.

Die geringen Schwankungen in der Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge und galvanische Reize verlaufen meist, aber nicht immer, gleichsinnig und zeigen keine Beziehung zur Kammerfrequenz.

Wenn auch Schwankungen sowohl in der Anspruchsfähigkeit für Einzelinductionsschläge als für den galvanischen Strom in den angeführten Versuchen vorhanden waren, so bewegten sie sich doch innerhalb so enger Grenzen, dass die von uns gewählte Versuchsanordnung geeignet erschien, um mit ihr durch Gifte hervorgerufene Aenderungen der Anspruchsfähigkeit zu untersuchen. Auch die Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge und galvanische Reize der verschiedenen Versuche mit einander verglichen, zeigt keine wesentliche Differenz — mit Ausnahme der galvanischen Anspruchsfähigkeit der Kammer in Versuch 31 —, die aus einem unbekannten Grunde, verglichen mit anderen Versuchen, als herabgesetzt zu bezeichnen ist.

Digitalinversuche.

Bei den Digitalinversuchen war es zunächst unsere Absicht, den von Brandenburg beschriebenen Vergiftungszustand i. e. das Verschwinden der Anspruchsfähigkeit für einzelne Oeffnungsschläge zu



erhalten, um dann dieselbe Kammer auf ihre galvanische Erregbarkeit zu untersuchen.

Die ersten Versuche in dieser Richtung stellten wir an uns zunächst zur Verfügung stehenden Temporarien an und gingen dabei ganz nach der Vorschrift Brandenburg's vor. Die Thiere wurden durch Injection der von Brandenburg angegebenen Digitalinmenge in den Rückenlymphsack vergiftet, dann nach mehreren Stunden curarisirt und nach eingetretener Curarewirkung untersucht.

Dabei überzeugten wir uns ebenso, wie bei später zu besprechenden Versuchen an Esculenten, dass diese Dosis, wenigstens bei unserem Präparate, welches zwar ebenfalls Digitalinum Merck pur. pulv. germanicum war, zu gross war, da wir in allen Fällen einen systolischen Herzstillstand fanden.

Wir gingen daher zu geringeren Dosen über. Folgende Tabelle bringt die Ergebnisse der Versuche an Temporarien:

Tabelle II.

Versuchs-No.	Datum	Gewicht	Eingriff		Prüfung			
			Zeit	Art	Zeit	Induction	galvanisch	Herzfrequenz
1	15. 11.	60	10 h	0,001 g Digitalin subcut.	5	8	2 E 20	45
2	15. 11.	55	10 h	0,001 g Digitalin subcut.	5^{35}	7	2 E 6	66
3	15. 11.	48	10 h	0,001 g Digitalin subcut.	6^{10}	7	2 E 3	60
					6^{15}	9	2 E 2	63
4	15. 11.	—	10 h	0,001 g Digitalin subcut.	6^{30}	6	2 E 13	69
					6^{40}	6	2 E 13	60
5	18. 11.	55	10 h	0,001 g Digitalin subcut.	5^{30}	8	2 E 10	Stillst.
6	18. 11.	50	10 h	0,001 g Digitalin subcut.	5^{23}	9	2 E 3	20
					5^{40}	10	2 E 3	21

In keinem dieser Versuche war die Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge geschwunden, die Zahlen für die Rollenabstände bewegten sich innerhalb der als normal anzusehenden Werthe und ebenso wenig zeigten auch die Werthe für die galvanische Anspruchsfähigkeit eine als pathologisch anzusehende Veränderung, beides in verschiedenen Stadien oder bei verschiedener Intensität der Vergiftung, denn unter den Versuchen befanden sich rhythmisch schlagende Kammern bei normaler Frequenz, bei herabgesetzter Frequenz, unregelmässig schlagende Kammern und stillstehende Kammern.

Da aus den Versuchen Brandenburg's hervorgeht, dass diese Unerregbarkeit für den Inductionsstrom eine vorübergehende Erscheinung ist, so lag die Möglichkeit vor, dass wir bei unserer Prüfung nicht den richtigen Zeitpunkt gewählt, d. h. nicht das rechte Stadium der Vergiftung angetroffen haben und wir unternahmen daher Versuche, in denen wir den Verlauf der Digitalinvergiftung von Anfang an controliren wollten.

Die Thiere wurden zunächst curarisirt, aufgespannt, geprüft und dann erst das Digitalin, diesmal intraperitoneal, verabreicht und die weiteren Prüfungen während des Verlaufes der Digitalinwirkung vorgenommen. Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse dieser Versuche:

Tabelle III.

Versuchs-No.	Datum	Gewicht	Eingriff		Prüfung			
			Zeit	Art	Zeit	Induction	galvanisch	Herzfrequenz
7	22. 11.	55	—	—	5^{30}	7	2 E 6	60
			5^{41}	0,005 g Digitalin intraper.	5^{46}	8	2 E 1	Stillst.
8	22. 11.	50	—	—	6	8	2 E 4	60
			6^{06}	0,002 g Digitalin intraper.	6^{10}	8	2 E 2	51
					6^{28}	7	2 E ∞	Stillst.
9	3. 12.	—	—	—	5^{27}	7	2 E ∞	84
			5^{34}	0,001 g Digitalin intraper.	5^{37}	8	2 E ∞	87
					5^{47}	8	2 E ∞	90
			5^{48}	0,001 g Digitalin intraper.	5^{50}	6	2 E ∞	81
					5^{57}	8	2 E 4	42
					6^{15}	9	2 E 3	vereinzelte Schläge
					6^{30}	9	2 E 3	Stillst.
			6^{31}	0,001 g Digitalin intraper.	6^{32}	8	2 E 4	„
					6^{43}	9	2 E 3	„
10	5. 12.	—	—	—	4^{50}	9	2 E 9	66
			5	0,001 g Digitalin intraper.	5^{03}	10	2 E 9	66
					5^{15}	10	2 E 9	39
					5^{25}	10	2 E ∞	30
11	9. 12.	—	—	—	5^{08}	9	2 E 10	78
			5^{18}	0,001 g Digitalin intraper.	5^{24}	11	2 E 6	66
					5^{45}	11	2 E 9	12
					5^{59}	10	2 E 15	Stillst.

Trotzdem in allen diesen Versuchen eine deutliche, mitunter hochgradige, Digitalinwirkung zu constatiren war, schwand in keinem einzigen Falle die Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge, sie bewegte sich vielmehr in allen Fällen innerhalb normal anzusehender Grenzen und zeigte in den meisten Fällen nach der Digitalinapplication zunächst sogar nur eine Steigerung.

Die Anspruchsfähigkeit für den galvanischen Strom zeigte zwar mitunter erhebliche Schwankungen, die aber keine deutliche Beziehung zu den Aenderungen der Anspruchsfähigkeit für den Oeffnungsinductionsschlag und dem Vergiftungsstadium aufwies.

Auch als wir eine andere Applicationsart für das Digitalin wählten, dasselbe direct auf das Herz aufträufelten, konnten wir ein Verschwinden der Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge nicht erzielen, vermissten

Tabelle IV.

Versuchs-No.	Datum	Gewicht	Eingriff		Prüfung			
			Zeit	Art	Zeit	Induction	galvanisch	Herzfrequenz
14	4. 2.	50	—	—	4^{55}	8	2 E 12	51
			4^{25}	0,001 g Digital. aufgeträufelt	—	6	4 E ∞	42
					5^{14}	5	4 E ∞	vereinzelte Schläge
					5^{19}	5	4 E ∞	do.
15	4. 2.	50	—	—	5^{35}	7	2 E ∞	90
			5^{41}	0,001 g Digital. aufgeträufelt	5^{45}	4	6 E ∞	84
					5^{55}	5	4 E ∞	unregelm. Gruppenbildung
16	4. 2.	50	—	—	6^{20}	5	6 E ∞	72
			6^{25}	0,001 g Digital. aufgeträufelt	6^{30}	4	6 E ∞	57
					6^{45}	6	4 E ∞	42



aber hier die in den früher erwähnten Versuchen constatirte leichte Steigerung der Erregbarkeit für Inductionsschläge nach der Digitalinapplication, fanden vielmehr eine leichte Herabsetzung derselben, die meist auch mit einer Herabsetzung der galvanischen Erregbarkeit einherging.

Da wir demnach auf keine Weise das von Brandenburg an Esculenten beschriebene Vergiftungsstadium an Temporarien erhalten konnten, verwendeten wir bei den weiteren Versuchen ungarische Esculenten. Die Ergebnisse dieser Versuche bringt folgende Tabelle:

Tabelle V.

Versuchs-No.	Datum	Gewicht	Eingriff		Prüfung			
			Zeit	Art	Zeit	Induction	galvanisch	Herzfrequenz
2	25. 2.	150	12	0,002 g Digital. subcutan	5^{40}	0 unwirksam	8 E ∞	vereinzelte Schläge
					5^{50}	0 unwirksam	8 E ∞	do.
5	1. 3.	87	12	0,001 g Digital. subcutan	4^{45}	8	2 E 18	48
					5^{05}	8	2 E 13	50
					5^{25}	6	2 E ∞	50
					6^{05}	7	2 E 11	40
					6^{15}	8	2 E 12	42
6	1. 3.	87	3	0,001 g Digital. subcutan	5^{40}	8	2 E 5	48
					6	8	2 E 7	48
					6^{20}	7	2 E 8	42
7	7. 3.	90	12^{30}	0,0004 g Digital. subcutan	4^{45}	7	2 E ∞	42
					5^{03}	6	2 E ∞	39
					5^{20}	6	4 E ∞	39
			5^{47}	0,001 g Digital. intraper.	5^{50}	4	6 E ∞	45
					5^{57}	0 unwirksam	6 E ∞	42
					6^{32}	do.	6 E ∞	verlangsamt unregelm.
10	12. 3.	—	9	0,0008 g Digital. subcutan	7^{15}	do.	4 E ∞	54
12	14. 3.	100	9	0,001 g Digital. subcutan	5	8	2 E 5	51
					5^{10}	8	2 E 3	51
			5^{20}	0,001 g Digital. intraper.	5^{25}	7	2 E 7	48
					5^{40}	5	4 E ∞	45
					6	1	8 E ∞	36
					6^{15}	6	2 E 5	36
					6^{35}	7	2 E 4	45
			6^{43}	0,001 g Digital. intraper.	6^{44}	0 unwirksam	6 E ∞	verlangsamt unregelm.
					7^{03}	do.	6 E ∞	do.
15	19. 3.	90	9^{30}	0,001 g Digital. subcutan	4^{50}	3	4 E ∞	48
					5^{10}	0 unwirksam	4 E ∞	48
					5^{20}	3	4 E 15	48
					5^{35}	3	4 E 20	48
			5^{40}	0,001 g Digital. intraper.	5^{45}	6	2 E ∞	52
					6^{05}	4	2 E 4	24 unregelm.
					6^{20}	4	2 E 20	24 do.
16	20. 3.	90	9^{30}	0,0015 g Digital. subcutan	5^{12}	0 unwirksam	2 E 10	unregelm. m. lang. Pausen
					5^{24}	do.	2 E 10	do.

In allen diesen Versuchen wurde zunächst mehrere Stunden vor der Untersuchung das Digitalin gegeben. Der betreffende Zeitpunkt ist in der vierten Kolonne der Tabelle angeführt. Kurz vor der Prüfung wurde das Thier curarisirt.

Die Unwirksamkeit der Inductionsströme zeigte sich sofort in den Versuchen 2, 10 und 16. In allen diesen drei Versuchen bestand ein fortgeschrittenes Stadium der Digitalinvergiftung, das sich durch Kammer-



unregelmässigkeit, hochgradige Frequenzherabsetzung und langandauernde Kammerstillstände documentirte.

Wir betonen das ausdrücklich, weil wir damit in Widerspruch mit Brandenburg stehen, der das Stadium der Unwirksamkeit der Inductionsströme als charakteristisch für leichtere Vergiftungen bezeichnet.

In allen diesen Fällen aber waren die Kammern für den galvanischen Reiz anspruchsfähig. Freilich müssen wir die Anspruchsfähigkeit in den Versuchen 2 und 10 als bedeutend herabgesetzt bezeichnen, während sie sich in Versuch 16 innerhalb normaler Grenzen bewegte.

In den Versuchen 5 und 6, in denen eine relativ leichte Digitalinvergiftung (geringe Herabsetzung der Kammerfrequenz, keine Unregelmässigkeit) bestand, war die Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge normal geblieben und auch die Anspruchsfähigkeit für den galvanischen Strom bewegte sich innerhalb normaler Grenzen. Ebenso war in Versuch 12 — ebenfalls eine leichte Digitalinvergiftung — die Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge und den galvanischen Strom normal, sank dann nach einer neuerlichen, diesmal intraperitonealen Digitalinapplication, weiter ab, um sich dann wieder zu erholen. Schliesslich nach einer nochmaligen Digitalinapplication, nach der hochgradige Vergiftungserscheinungen auftraten, sank die Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge auf 0 ab bei gleichzeitigem Absinken, aber Bestehenbleiben der Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize.

In Versuch 7, in dem ebenfalls zunächst eine ziemlich erheblich herabgesetzte Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge und vielleicht etwas herabgesetzte Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize, die allmählich weiter absank, bestand, konnten wir durch eine neuerliche intraperitoneale Digitalingabe ein weiteres Absinken der Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge bis zum Verschwinden constatiren bei weiterem Absinken, aber Erhaltenbleiben der Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize mit zunehmender Digitalinvergiftung. In Versuch 15 war gleich zu Beginn der Prüfung eine bedeutend herabgesetzte Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge vorhanden, die bis auf 0 absank, sich bald wieder erholte, um nach neuerlicher Digitalinapplication wieder abzusinken, aber diesmal nicht zu verschwinden. Die ursprünglich stark herabgesetzte Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize stieg trotz der neuerlichen Digitalinapplication constant an.

Auch bei nicht curarisirten, durch Rückenmarkdurchschneidung immobilisirten, Esculenten sahen wir bei Verfolgung der Digitalinwirkung ein allmähliches Absinken der Inductionserregbarkeit bei ziemlich constanter galvanischer Erregbarkeit.

Wir haben somit in einer Reihe dieser Versuche thatsächlich das von uns zur weiteren Prüfung gesuchte Fehlen der Anspruchsfähigkeit für Einzelinductionsschläge erreicht, aber es fiel nicht, wie Brandenburg beschreibt, mit dem Stadium einer leichten Vergiftung, sondern mit dem einer weiter fortgeschrittenen zusammen. Es ist aber nicht an dieses Stadium allein gebunden, wie weiter anzuführende Versuche zeigen werden. Die Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize ist in allen diesen Versuchen erhalten, wenn auch in einigen herabgesetzt.



Tabelle VI.

Versuchs-No.	Datum	Gewicht	Eingriff		Prüfung			
			Zeit	Art	Zeit	Induction	galvanisch	Herzfrequenz
40	20. 6.	70	—	Rückenmark durchschn.	4^{40}	6	2 E ∞	72
					4^{50}	6	2 E ∞	74
			4^{51}	1 mg Digitalin intraper.	4^{55}	5	2 E ∞	74
					4^{57}	6	2 E ∞	75
					5^{08}	3 Schliess. 0 Oeffnung unwirksam	2 E ∞	74
					5^{15}	3 Schliess. 0 Oeffnung unwirksam	2 E ∞	unregelm.
					5^{20}	6	2 E ∞	do.
					5^{35}	6	2 E ∞	do. 21
					5^{45}	6	2 E ∞	do. 21
41	23. 6.	70	—	—	5	7	2 E ∞	74
					5^{10}	7	2 E 20	68
			5^{13}	0,5 mg Digitalin intraper.	5^{15}	9	2 E 14	68
					5^{30}	9	2 E ∞	60
					5^{35}	8	2 E ∞	56
					5^{47}	7	2 E ∞	54
					5^{59}	6	2 E ∞	50
					6^{07}	6	2 E ∞	42
					6^{14}	6	2 E ∞	42
			6^{17}	0,5 mg Digitalin intraper.	6^{20}	6	2 E ∞	34 unregelm
					6^{30}	5	2 E ∞	15 do.
					6^{45}	5	2 E ∞	20
			6^{46}	0,5 mg Digitalin intraper.	6^{55}	5	2 E ∞	sehr langsam unregelm.

Atropinversuche.

Die folgenden Versuche, in denen zum Theil ebenfalls eine reine Digitalinwirkung und der Einfluss derselben auf die Anspruchsfähigkeit für elektrische Reize zu sehen ist, bringen wir absichtlich gesondert von den früheren, weil wir aus gleich zu besprechenden Gründen noch andere Gifte auf das Herz wirken liessen und so vielfach eine combinirte Giftwirkung erzielten.

Tabelle VII.

Versuchs-No.	Datum	Gewicht	Eingriff		Prüfung				
			Zeit	Art	Zeit	Induction	galvanisch	Herzfrequenz	
12	30. 1.	50	5^{35}	0,02 mg Atropin intraper.	—	7	2 E 9	78	Tempor.
			5^{47}	0,001 g Digitalin intraper.	5^{35}	7	2 E 9	78	
					5^{50}	5	4 E 2	60	
13	30. 1.	50	6^{17}	0.02 mg Atropin intraper.	6^{25}	7	2 E 14	72	
			6^{26}	0,001 g Digitalin intraper.	6^{29}	7	4 E 8	60	
					6^{40}	7	4 E 3	42	
					6^{49}	8	4 E 2	42	

Wenn auch, wie schon Brandenburg hervorhebt. einerseits bei einer ausgiebigen Curarevergiftung die reflectorische Erregbarkeit des Herzens verschwindet, anderseits nach Brandenburg der Einfluss des Digitalins auf die elektrische Erregbarkeit der gleiche ist, ob die reflectorische Erregbarkeit vorhanden ist oder nicht, so suchten wir doch in einer Reihe von Versuchen durch Atropin die reflectorische Erregbarkeit

auszuschalten. Dabei ergaben sich Resultate, die uns den Einfluss des Atropins auf das bereits mit Digitalin vergiftete Herz und auf das normale Herz zu untersuchen bestimmten.

In den beiden folgenden Versuchen wurde zunächst Atropin intraperitoneal gegeben, um nach Verschwinden der reflectorischen Erregbarkeit des Herzens Digitalin nachfolgen zu lassen. In diesen beiden Versuchen, in denen übrigens eine relativ schwache Digitalinvergiftung vorhanden war, und in denen die Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge nicht oder kaum herabgesetzt war, stellten wir im Gegensatz zu den früher angeführten Versuchen ein bedeutendes Absinken der Anspruchsfähigkeit für den galvanischen Reiz fest, wie wir es sonst bei relativ intacter Erregbarkeit für den Inductionsstrom nicht gesehen haben.

Der Verdacht, dass dies auf Atropin zurückzuführen ist, bestätigte sich in weiteren Versuchen, die wir an Esculenten ausgeführt haben und bei denen wir zunächst Digitalin und dann Atropin gaben.

Tabelle VIII.

Versuchs-No.	Datum	Gewicht	Eingriff		Prüfung			
			Zeit	Art	Zeit	Induction	galvanisch	Herzfrequenz
1	15.2.	60	11	0,001 g Digitalin subcutan	5^{06}	4	2 E 3	20
					5^{30}	0 unwirks.	2 E ∞	18 arrhythm.
					5^{40}	0 do.	2 E ∞	hochgr. Arrhythm.
			6	0,02 mg Atropin intraper.	6^{10}	0 do.	4 E ∞	do.
					6^{50}	0 do.	2 E ∞	do.
4	27.2.	100	12	0,001 g Digitalin subcutan				
			5^{41}	0,02 mg Atropin intraper.				
			5^{45}	0,02 mg Atropin intraper.	5^{45}	5	6 E ∞	stark unregelm.
					6^{45}	6	4 E ∞	do.
					7^{30}	3	2 E ∞	do.

In Versuch 1 sehen wir zunächst bei hochgradiger Digitalinvergiftung (Kammerunregelmässigkeit, dann vollkommener Kammerstillstand) das Verschwinden der Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge bei unwesentlich herabgesetzter Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize. Nach Atropindarreichung sank dann vorübergehend die Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize bedeutend ab, um in relativ kurzer Zeit auf den früheren Werth wieder anzusteigen. In Versuch 4, wo wir erst nach der Darreichung von beiden Giften prüften, sahen wir bei stark herabgesetzter, wenn auch nicht fehlender, Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge in einem Stadium hochgradiger Vergiftung eine so bedeutend herabgesetzte Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize, wie wir sie in den früheren Versuchen nicht gesehen hatten, die aber trotz des weiteren Absinkens der Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge im weiteren Verlaufe der Digitalinvergiftung rasch wieder auf Werte anstieg, wie wir sie in solchen Fällen zu sehen gewohnt waren.

Nach diesen Versuchen schien also das Atropin, ohne die Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge wesentlich zu alteriren, die Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize — rasch vorübergehend, aber relativ bedeutend — herabzusetzen.

Dass dem so ist, bewiesen weitere Versuche, in denen nur Atropin gegeben wurde.



Tabelle IX.

Versuchs-No.	Datum	Gewicht	Eingriff		Prüfung				
			Zeit	Art	Zeit	Induction	galvanisch	Herzfrequenz	
17	12. 2.	50	—	—	5^{25}	7	2 E 7	72	
			5^{34}	0,02 mg Atropin intraper.	5^{42}	8	2 E 6	75	
					5^{50}	8	2 E ∞	75	
					6^{18}	8	2 E 19	72	
					6^{34}	8	2 E 19	75	Tempor.
			6^{36}	do.	6^{41}	8	2 E 19	75	
					6^{51}	8	2 E ∞	75	
					6^{58}	8	2 E 13	75	
18	27. 3.	90	—	—	4^{43}	8	2 E 6	45	
			4^{50}	0,02 mg Atropin intraper.	4^{55}	8	2 E 19	48	
					5^{05}	8	2 E 12	48	
					5^{15}	8	2 E 10	48	
					5^{25}	8	2 E 8	48	
					5^{35}	8	2 E 7	51	
			5^{38}	do.		8	2 E 9	54	
					5^{45}	8	2 E 10	54	
					5^{50}	8	2 E 7	51	
			5^{53}	0,04 mg Atropin intraper.	5^{55}	9	2 E 5	51	
					6	9	2 E 4	48	
					6^{05}	9	2 E 4	51	
			6^{10}	2 mg Atropin intraper.	6^{13}	8	2 E 8	45	
					6^{18}	8	2 E 5	39	
19	28. 3.	90	—	—	4^{48}	8	2 E 5	72	
			4^{52}	0,02 mg Atropin intraper.	4^{53}	8	2 E 8	72	
					4^{56}	8	2 E 5	69	Escul.
					5^{04}	8	2 E 5	69	
			5^{7}	do.	5^{08}	8	2 E 8	69	
					5^{15}	8	2 E 6	66	
			5^{19}	0,04 mg Atropin intraper.	5^{22}	7	4 E 5	66	
					5^{32}	7	4 E ∞	63	
					5^{42}	6	4 E 15	63	
					5^{52}	7	4 E 20	60	
					6^{02}	6	4 E ∞	60	
					6^{18}	7	4 E ∞	60	
					6^{26}	7	4 E ∞	54	
25	30. 4.	75	—	—	5^{01}	8	2 E 4	63	
					5^{11}	8	2 E 2	63	
					5^{18}	9	2 E 3	63	
			5^{20}	2 mg Atropin intraper.	5^{23}	7	2 E 6	66	
					5^{33}	8	2 E 10	66	
					5^{43}	6	4 E 7	66	

Aus dieser Tabelle ist stets die mehr oder minder ausgeprägte, kurz dauernde Herabsetzung der Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize bei nahezu unveränderter Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge nach Atropindarreichung zu ersehen.

Die Wirkung des Digitalins auf die Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge, die des Atropins auf die Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize veranlasste uns noch eine Reihe von anderen Giften in dieser Richtung zu untersuchen.

Adrenalinversuche.

Nach der Darreichung von Adrenalin allein sahen wir keine Veränderung der Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge und für galvanische Reize, so dass diese Versuche nur eine weitere Stütze für die Brauchbarkeit unserer Methode geben.



Tabelle X.

Versuchs-No.	Datum	Gewicht	Eingriff Zeit	Eingriff Art	Prüfung Zeit	Induction	galvanisch	Herzfrequenz
14	18. 3.	105	—	—	4^{45}	6	2 E 20	63
			4^{50}	0,2 ccm Adrenalin 1 : 10 000 intraper.	4^{52}	7	2 E ∞	60
			5	do.				
			5^{10}	0,4 ccm Adrenalin 1 : 10000 intraper.	5^{15}	6	2 E ∞	69
					5^{30}	6	2 E ∞	63
22	4. 4.	80	—	—	5^{21}	7	2 E ½	63
					5^{31}	7	2 E ½	63
			5^{32}	0,2 ccm Adrenalin 1 : 10000 intraper.		7	2 E ½	63
					5^{42}	7	2 E ½	63
			5^{43}	1 ccm Adrenalin 1 : 10000 intraper.		7	2 E 1	63
					5^{55}	7	2 E 4	60
					6^{15}	7	2 E 2	58
			6^{18}	0,2 ccm Adrenalin 1 : 1 000 intraper.	6^{38}	7	2 E 1	54
39	7. 6.	70	—	Rückenmark durchschnitten	4^{55}	7	2 E 16	87
					5^{05}	6	2 E 6	82
					5^{15}	7	2 E ∞	78
			5^{20}	0,2 ccm Adrenalin 1 : 10 000 intraper.		5	2 E ∞	78
			5^{35}	0,5 ccm Adrenalin 1 : 10 000 intraper.	5^{40}	7	2 E ∞	81
					5^{42}	7	2 E ∞	78
			5^{43}	0,3 ccm Adrenalin aufgeträufelt		8	2 E ∞	78
			5^{45}	do.	5^{48}	7	2 E ∞	69

Desto auffallender waren aber die Ergebnisse von Versuchen, in denen wir während der Digitalinvergiftung Adrenalin gaben.

Tabelle XI.

Versuchs-No.	Datum	Gewicht	Eingriff Zeit	Eingriff Art	Prüfung Zeit	Induction	galvanisch	Herzfrequenz
8	10. 3.	100	8^{45}	0,00075 g Digitalin subcutan	5^{10}	0 unwirksam	6 E ∞	48
					5^{40}	0 „	6 E ∞	48
					6^{10}	0 „	6 E ∞	54
			6^{25}	0,1 ccm Adrenalin 1 : 10000 intraper.	6^{30}	0 „	6 E ∞	54
							unwirksam	
			6^{35}	0,2 ccm Adrenalin 1 : 10000 intraper.	6^{35}	0 „	20 E ∞	54
9	12. 3.	100	9	0,0008 g Digitalin subcutan	5^{10}	8	2 E 6	48
			5^{16}	0,0001 g Digitalin intraper.	5^{19}	7	2 E 13	54
					5^{29}	7	2 E 10	51
					5^{47}	0 unwirksam	2 E 9	42
			5^{50}	0,1 ccm Adrenalin 1 : 10000 intraper.	5^{50}	0 „	4 E ∞	45
					5^{55}	0 „	4 E ∞	45
11	13. 3.	90	10^{30}	0,001 g Digitalin subcutan	4^{55}	3	2 E 5	36
					5^{15}	7	2 E 5	27
					5^{30}	6	2 E 4	30
					5^{45}	0 unwirksam	4 E 20	30
			5^{55}	0,2 ccm Adrenalin 1 : 10000 intraper.	6^{01}	0 „	6 E ∞	39
					6^{13}	0 „	4 E 10	36

In allen diesen Versuchen, in denen es sich stets nur um ein geringgradiges Stadium der Digitalinvergiftung — rhythmisch schlagende Kammern mit leicht herabgesetzter Frequenz — handelte, war ein Verlust der Anspruchsfähigkeit für Inductionsströme bei normaler Anspruchsfähigkeit

für galvanische Reize in Versuch 9 und 11, bei herabgesetzter Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize in Versuch 8 vorhanden. In allen diesen Versuchen trat nach Adrenalindarreichung ein colossales, meist vorübergehendes, Absinken der Anspruchsfähigkeit für den galvanischen Reiz ein.

Nicotin- und Muscarin-Versuche.

Von Nicotinversuchen verfügen wir nur über zwei, die vollständig gleichsinnig ausfielen.

Tabelle XII.

Versuchs-No.	Datum	Gewicht	Eingriff		Prüfung			
			Zeit	Art	Zeit	Induction	galvanisch	Herzfrequenz
23	8. 4.	80	—	—	4^{58}	7 Schliess., 5 Oeffn. u. Schliess.	2 E 5	57
					5^{12}	7 „ 5 „ „ „	2 E 2	54
					5^{22}	8 „ 5 „ „ „	2 E 1	54
					5^{35}	8 „ 6 „ „ „	2 E 1	54
			5^{45}	0,2 ccm Nicotin 1 pCt. intraper.		7 „ 5 „ „ „	2 E 1	30—39
					5^{55}	9 „ 8 „ „ „	2 E 1/2	54
					6^{15}	6 „ 3 „ „ „	2 P ∞	54
					6^{30}	6 „ 3 „ „ „	2 E ∞	57
					6^{45}	5 „ 0 „ „ „	4 E 10	60
					7^{10}	8 „ 1 „ „ „	4 E ∞	60
24	9. 4.	85	—	—	5	7 Schliess., 6 Oeffn. u. Schliess.	2 E 5	54
					5^{12}	8 „ 6 „ „ „	2 E 1	54
					5^{22}	9 „ 7 „ „ „	2 E 1	54
					5^{32}	8 „ 7 „ „ „	2 E 1	54
			5^{35}	0,2 ccm Nicotin 1 pCt. intraper.		6 „ 5 „ „ „	2 E 3	30—54
					6	5	2 E 10	54
					6^{13}	6 „ 4 „ „ „	2 E 20	54
					6^{20}	6 „ 5 „ „ „	2 E 20	54
					6^{30}	6 „ 5 „ „ „	2 E 20	51

In beiden Fällen sahen wir nach Abklingen einer vorübergehenden Kammerunregelmässigkeit ein ziemlich bedeutendes Absinken der Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize bei Constantbleiben oder geringer Herabsetzung der Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge.

Unsere Muscarinversuche sind noch nicht abgeschlossen; es standen uns sowohl Muscarinum arteficiale (Grübler) als auch ein Fliegenpilzextract zur Verfügung.

Wir bringen vorläufig nur einen Versuch mit Muscarin, in dem wir eine bedeutende Verlangsamung der Kammerschläge — von 80 auf 18 in der Minute — erzielten und einen Versuch mit Fliegenpilzextract, bei welchem es zum Kammerstillstand kam.

Tabelle XIII.

Versuchs-No.	Datum	Gewicht	Eingriff		Prüfung			
			Zeit	Art	Zeit	Induction	galvanisch	Herzfrequenz
34	4. 6.	55	—	—	4^{50}	9	2 E 12	80
			5^{04}	0,5 mg Muscarin aufgeträufelt	5^{10}	9	2 E 3	57
					5^{15}	7	2 E 19	54
					5^{30}	7	2 E ∞	40
					5^{50}	6	2 E ∞	18



Versuchs-No.	Datum	Gewicht	Eingriff		Prüfung			
			Zeit	Art	Zeit	Induction	galvanisch	Herzfrequenz
36	11. 6.	100	—	Rückenmark durchschnitten	5^{10}	7	2 E ∞	51
					5^{20}	7	2 E ∞	51
			5^{21}	0,5 Fliegenpilzextract intraper.	5^{22}	7	2 E ∞	51
					5^{26}	7	2 E ∞	48
			5^{32}	1 ccm Fliegenpilzextract intraper.	5^{35}	6	2 E ∞	35
					5^{40}	7	2 E ∞	27
					5^{45}	7	2 E ∞	Stillst.
					6^{2}	7	2 E ∞	„

Im ersten Versuch war eine leichte Herabsetzung der Anspruchsfähigkeit für den galvanischen Reiz wie für Inductionsströme nachweisbar, im zweiten war keine Veränderung zu constatiren.

Zusammenfassung.

Ueberblicken wir die Gesammtheit unserer Versuche, so constatirten wir zunächst, dass am blossgelegten Froschherzen die Anspruchsfähigkeit der Kammer für Inductions- und galvanische Reize durch lange Zeit ziemlich constant bleibt, somit eine Grundlage erfüllt ist, um die von uns gewählten Versuchsanordnungen zum Studium der Veränderung dieser Verhältnisse durch verschiedene Gifte benützen zu können. Die mit derselben gemachten Versuche ergaben nun bei verschiedenen Giften, die wir verwendeten, eine verschiedene Beeinflussung der Anspruchsfähigkeit für beide Arten des elektrischen Stromes. Bei der Digitalinvergiftung constatirten wir bei Temporarien ein Erhaltenbleiben der Anspruchsfähigkeit für beide Arten von Reizen und aus den Versuchen, in denen wir den Verlauf der Digitalinvergiftung verfolgten, ist zunächst meist eine Steigerung der Anspruchsfähigkeit für beide Arten elektrischer Reize zu ersehen. Nur in den Versuchen, in welchen das Digitalin direct auf das Herz aufgeträufelt wurde, war dies nicht zu beobachten.

Bei Esculenten fanden wir stets eine ziemlich bedeutende Herabsetzung der Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge, die in vielen Fällen bis auf 0 herabsank, somit das von Brandenburg beschriebene Verhalten zeigte. Während aber nach Brandenburg dieses nur an ein bestimmtes und zwar leichtes Stadium der Digitalinvergiftung gebunden sein soll, constatirten wir es nicht nur in diesem Stadium, sondern auch in Stadien schwerer Digitalinvergiftung, in denen bereits eine starke Unregelmässigkeit der Kammer und lange Kammerstillstände vorhanden waren.

Dass aber Brandenburg auf Grund dieser Befunde nicht berechtigt war, von einem Fehlen der Erregbarkeit für äussere Reize zu sprechen, geht aus unseren Untersuchungen über die Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize hervor. In allen Fällen war die Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize erhalten, in manchen freilich mehr oder weniger herabgesetzt. Allein wir verfügen über einzelne Fälle, in denen trotz allmählichen Absinkens und Verschwindens der Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge die Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize sich nicht oder nicht wesentlich änderte. Man kann daher nicht von einer Ver-

nichtung der Anspruchsfähigkeit für äussere Reize durch Digitalin sprechen, ein Schluss, der überhaupt bei Anwendung nur einer Reizart unstatthaft ist, sondern das Digitalin kann eventuell die Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge vernichten, während es gleichzeitig die Anspruchsfähigkeit für den galvanischen Strom unbeeinflusst lassen kann.

Eine analoge Disharmonie in der Wirkung auf die Anspruchsfähigkeit für beide elektrische Reizarten sahen wir bei anderen Giften.

Das Atropin bewirkte bei Temporarien wie Esculenten in erster Linie eine, wenn auch kurz vorübergehende, mitunter hochgradige Herabsetzung der Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize, während die für den Inductionsstrom fast unbeeinflusst blieb.

Das Nicotin, dessen Wirkung nur an Esculenten geprüft wurde, beeinflusst in gleichem Sinne, nur andauernder, die Anspruchsfähigkeit für den galvanischen Strom und setzt auch die für den Inductionsstrom herab, und zwar anscheinend in weit geringerem Maasse.

Interessant gestaltet sich die Wirkung des Adrenalins; am normalen Herzen bewirkte es keine Beinflussung der Anspruchsfähigkeit für beide Reizarten, am digitalinvergifteten Herzen erzeugte es zu einer Zeit, wo die Anspruchsfähigkeit für Inductionsschläge in Folge Digitalinwirkung erloschen war, ein weitgehendes Absinken der Anspruchsfähigkeit für galvanische Reize.

Das wichtigste Ergebniss dieser Versuche sehen wir in dem Nachweis, dass sich die Anspruchsfähigkeit der Herzkammer nicht nur gegenüber dem natürlichen Reiz anders verhalten kann als gegenüber einem künstlichen, sondern dass sie auch verschiedenartigen künstlichen Reizen gegenüber sich verschieden verhalten kann. Man darf daher nicht von der Anspruchsfähigkeit im Allgemeinen, sondern nur von einer specifischen Anspruchsfähigkeit für eine bestimmte Reizart sprechen.



XXXI.

Aus der medicinischen Universitätsklinik zu Greifswald
(Director: Prof. Dr. Steyrer).

Zur functionellen Nierendiagnostik mittels Phenolsulfophthalein.

Von

cand. med. **Carl Dietsch.**

Nachdem von Ottomar von Rosenbach der Versuch gemacht worden war, bestimmte Anhaltspunkte über die Arbeitsleistung eines Organs in gesundem und erkranktem Zustande zu gewinnen, mit anderen Worten seine Functionstüchtigkeit zu prüfen, hat die functionelle Diagnostik einen immer breiteren Raum in der Reihe unserer klinischen Untersuchungen eingenommen. Insbesondere ist es für unser therapeutisches Handeln massgebend, nicht nur über die Art eines pathologischen Processes Aufschluss zu gewinnen, sondern auch darüber orientiert zu werden, bis zu welchem Grade dieser Process die Functionstüchtigkeit des erkrankten Organs beeinträchtigt.

Schon seit langer Zeit hat man sich bemüht, eine einwandfreie Functionsprüfung des Magens, des Darms, des Herzens u. a. m. zu finden, Untersuchungen, die bis zu einem gewissen Grade auch von Erfolg gekrönt sind, zu einem grossen Teile jedoch sich noch in Fluss befinden. Die Tatsache, dass dahingehende Untersuchungen an den Nieren sich ganz besonders schwierig gestalten, ist nicht zum Mindesten dem Umstande zuzuschreiben, dass zwischen den klinischen Erscheinungen und den pathologischen Veränderungen keineswegs immer eine Uebereinstimmung besteht.

Nach der Art der bisherigen functionellen Prüfungen kann man verschiedene Gruppen unterscheiden. Zu der einen Gruppe, die auf physikalischen bezw. physikalisch-chemischen Principien aufgebaut ist, gehören vor allem die Gefrierpunktbestimmungen des Harns und des Blutes, ferner die Messung der elektrischen Leitfähigkeit und schliesslich die Bestimmung des Brechungsexponenten (Strubell). Die Kryoskopie, unter der man die Beziehungen zwischen dem Gefrierpunkt des Harns und seiner molecularen Concentration versteht, konnte keine befriedigenden Resultate liefern, da oft auch bei Nierenkranken und sogar bei Urämischen normale Werte gefunden wurden. Ebenso hat die Annahme, dass die Messung der elektrischen Leitfähigkeit, die im nephritischen Harn in Folge der Erniedrigung der Concentration oft vermindert ist, keine neuen Gesichtspunkte ergeben. Untersuchungen wie die der Toxicität des Harns bilden eine andere Gruppe, die jedoch auch zu keinerlei positiven Resultaten führten (Burchard u. a. m.). Eine dritte Gruppe schliesslich umfasst alle jene Prüfungsmethoden, die sich damit beschäftigten, dem Körper Substanzen zuzuführen, die Art, bezw. die Quantität der Ausscheidung



festzustellen und daraus gewisse Rückschlüsse auf das Mass der Arbeitsleistung erkrankter Nieren zu ziehen.

Von den zahllosen Methoden dieser letzten Gruppe seien nur die Proben der experimentellen Polyurie, die Phloridzinprobe, ferner die Untersuchungen über die Ausscheidungen chemischer Substanzen (wie Jod, Salicyl, Hippursäure, Milchzucker etc.) und von Farbstoffen (Methylenblau, Rosanilin, Indigcarmin [Indigschwefelsaures Natrium]) erwähnt.

Den Verdünnungsversuch der ungarischen Untersucher Koevesi, Roth-Schulz und von Illyes verdanken wir nach den Erfahrungen Albarran's zwei wichtige Gesetze über das Verhalten erkrankter Nieren. Diese besagen erstens, dass die kranke Niere eine erheblich beschränkte Functionsbreite hat gegenüber der gesunden, und zweitens, dass dieselbe um so beschränkter ist, je ausgedehnter der pathologische Process in den Nieren ist; d. h. also, es verhält sich die gesunde Niere wie ein gesundes Herz, das über ein beträchtliches Maass von Reservekraft verfügt und in der Norm nicht an der Grenze seiner Leistungsfähigkeit arbeitet. Für die gesunde Niere im besonderen besagt dies Gesetz, dass sie Mehrleistungen inbetreff der Wasser- und Salzausscheidung evtl. unter Anwendung dieser Reservekraft nachzukommen vermag, während die kranke Niere unter bestimmten Verhältnissen gesteigerten Ansprüchen nicht mehr gerecht werden kann.

Von allen bisher verwendeten Farbstoffen hat trotz mancher Vorteile einzelner die Erfahrung gelehrt, dass sie nur bis zu einem gewissen Grade verwendbar sind, und dass gelegentlich bei den Untersuchungen dieser Art nicht unerhebliche Fehler unterlaufen können. Erwähnt sei nur die Möglichkeit der Leukobasenbildung bei Methylenblau, wodurch naturgemäss die Beurteilung der Ausscheidungsmöglichkeit Einbusse erleidet. Vor allem aber war der grösste Nachteil die lange Ausscheidungsdauer. Wenn auch feststeht, dass etwa nach einer Stunde nach der Injection von Methylenblau bei normalen Verhältnissen der Urin blau gefärbt wird, und der Farbstoff nach $1^1/_2$—2 Tagen völlig ausgeschieden wird, so können diese relativ ungenauen Zeiten in der Ausscheidung keine auch nur annähernd genauen Schlüsse auf die Functionsfähigkeit der Nieren geben. Dasselbe gilt vom Indigcarmin, dem Farbstoff, der heutzutage noch die ausgedehnteste Verwendung findet. Ein weiterer Nachteil aller dieser Methoden besteht darin, dass eine quantitative Messung der ausgeschiedenen Menge auf colorimetrischem Wege und somit die Gewinnung eines absoluten Arbeitsmasses in diesem Falle unmöglich ist.

Daher musste man es als einen grossen Fortschritt begrüssen, als im Jahre 1910 durch zwei amerikanische Autoren ein Farbstoff bekannt gegeben wurde, der diesen vorerwähnten Mängeln abhelfen sollte. Dieser Farbstoff, das Phenolsulfophthalein, verlässt nach intramusculärer Verabreichung bei Gesunden nach kurzer Zeit den Körper; er wird nahezu vollständig auf dem Wege der Nieren ausgeschieden und hat vor allem den Vorteil, dass er zur colorimetrischen Bestimmung geeignet ist. Berücksichtigt man dann ferner, dass nach den bisherigen Versuchen der Ausscheidungsmodus dieses Farbstoffes dem der Salze zu folgen scheint, so hätte man damit einen Stoff, der sozusagen den physiologischen Aus-



scheidungsgesetzen unterworfen ist. Das Phenolsulfophthalein, ein naher Verwandter des Phenolphthaleins, ist nach den Untersuchungen von Sohon ein rotes krystallinisches Pulver, das sich in Wasser nur wenig und in Aether überhaupt nicht lösen lässt. Besser dagegen wird dieser Farbstoff in Alcohol und vor allem in Natrium- carbonat gelöst. Eingehende Untersuchungen über das pharmakologische Verhalten haben vor allem die Ungiftigkeit des Farbstoffes nachgewiesen (Abel und Rowntree).

Er wird im Gegensatz zu den meisten Phthaleinen, die auf dem Wege des Darms den Körper verlassen, fast ausschliesslich auf dem Wege der Nieren eliminiert. Der grösste Anteil des Farbstoffes gelangt zunächst in die Galle und mit dieser in den Darm. Hier findet eine Rückresorption statt, an der sich alle Darmabschnitte beteiligen, naturgemäss die oberen Dünndarmabschnitte am meisten. Die Möglichkeit der Ausscheidung durch die Nieren ist offenbar an das Vorhandensein der SO_2-Gruppe gebunden, wodurch die Möglichkeit der Salzbildung gegeben ist.

In aller Kürze seien nur einige Versuche an Hunden erwähnt (Rowntree und Geraghty), die den Zweck hatten, eventuelle Schädigungen nach Darreichung von grösseren Gaben des Farbstoffes beobachten zu können. Man gab 1 g des Farbstoffes per os und konnte danach weder allgemeine noch locale Schädigungen an den Nieren beobachten. Auch die in Folge mehr oder minder schwerer Anurie etwa vorkommende Retention des Stoffes im Körper wurde reactionslos ertragen. Wenigstens zeigte ein nephrektomierter Hund, dem 1 g des Farbstoffes subcutan gegeben wurde, bei der Autopsie keinerlei nachweisliche pathologische Veränderungen, obschon die verabreichte Menge die für den practischen Versuch notwendige um mehr als das 100 fache übertraf. Wohl wurde bei intravenöser Verabfolgung von 0,5 g eine leichte diuretische Wirkung beobachtet, ebenso wie bei innerlicher Darreichung relativ grosser Dosen (etwa $^1/_2$—1 g) eine leichte abführende Wirkung wahrgenommen wurde. Wenn man nun der Tatsache gedenkt, dass zur Functionsprüfung der Nieren eine Menge von nur 0,006 g vollauf genügt, so geht schon daraus hervor, dass derartige Bedenken nicht gegen die Anwendung dieses Farbstoffes anzuführen sind.

Die an der hiesigen Klinik übliche Technik ist im grossen und ganzen dieselbe wie die von Rowntree und Geraghty, abgesehen von kleinen Abweichungen, die sich im Laufe der Praxis erfahrungsgemäss durch ihre grosse Einfachheit und Zweckmässigkeit als notwendig erwiesen haben. Aber auch noch aus einem anderen Grunde soll an dieser Stelle auf die Anwendungsmethode, obgleich sie mehrfach schon beschrieben worden ist, näher eingegangen und dabei einige, im ersten Augenblick vielleicht weniger wichtig erscheinende Punkte ganz besonders berücksichtigt werden, deren strikte Befolgung unumgänglich notwendig ist, wenn die Untersuchungen Anspruch auf Genauigkeit erheben wollen. Denn bei den verhältnissmässig geringen Farbdosen, die dem Körper resp. dem Blute einverleibt und mehr oder weniger ausgeschieden, zu procentualen Berechnungen der Nierenthätigkeit benutzt werden, steigen bei der geringsten Ungenauigkeit die Fehlerquellen im umgekehrten Verhältniss zur Höhe der injicierten Farbstoffmenge.

Es werden 0,006 g des in Ampullen gelösten Farbstoffes mittels einer Recordspritze intramusculär in die Gesässmuskeln injiciert. Hierbei muss streng auf eine vollkommene Schlussfähigkeit der Spritze selbst als auch der aufsitzenden Canüle geachtet werden, da nach eigenen Erfahrungen schon das Verlorengehen von 1—2 Tropfen der Farbstoffflüssigkeit ganz erhebliche Schwankungen des Resultates verursacht, die auch nach Autenrieth, Funk u. A. bis zu 10 pCt. betragen können.

Während nun Fromme und Rubner für eine intravenöse Darreichung eintreten und sich von ihr die besten Resultate versprechen, wird bei uns die intramuskuläre Injection angewendet, wie sie in der Originalarbeit angegeben wurde. Auch Erne, Autenrieth, Funk u. A. m. kommen auf Grund ihrer Erfahrungen zu demselben Resultat. Bei zahlreichen Versuchen haben wir keinen Anlass gefunden, von diesem bewährten Modus abzuweichen oder gar der intravenösen Applikation den Vorzug zu geben.

Einige der Gründe seien hier kurz erwähnt, die uns bewogen, die intramusculäre als die beste Anwendungsweise anzusehen. Einmal ist die intramusculäre Application weniger schmerzhaft, andererseits aber ist sie durch die einfachere und schnellere Technik für die Praxis des Arztes, der sich bisher meist mit einer genauen Feststellung der Harnmenge, des specifischen Gewichts und der Untersuchung der ausgeschiedenen Formelemente zur Feststellung einer Nierenschädigung begnügen musste, viel geeigneter. Ein triftiger Grund spricht aber auch direct gegen die intravenöse Verabfolgung des Farbstoffes. Das Experiment hat bewiesen, dass das Phenolsulfophthalein, in grosser Menge gegeben, eine diuretische Wirkung auf die Nieren ausübt. Es ist deshalb leicht möglich, dass bei einer so plötzlichen unphysiologischen Ueberladung des Blutes mit Farbstoff ein Reiz auf die pathologisch veränderten Nieren, die sich häufig ohnehin schon in einem Zustand erhöhter Ansprechbarkeit befinden, ausgeübt wird und so ein ungenaues oder direct falsches Resultat unvermeidlich wird. Dabei vermögen die allerdings etwas grösseren Farbausscheidungen innerhalb kürzerer Zeit bei intravenöser Injection keine besseren Resultate in Bezug auf Rückschlüsse auf die allgemeine Nierenfunctionstüchtigkeit zu geben.

Auch das Verabfolgen von etwa $^1/_4$—$^1/_2$ Liter Wasser vor der Injection zur Hebung der Diurese hat sich nach unseren Erfahrungen als überflüssig erwiesen, insofern die Harnmenge nicht den geringsten Einfluss auf die Farbausscheidung hat und man auch im allgemeinen, wenn der Patient nicht gerade unmittelbar vor der Injection uriniert hat, immer genügend Harn zur Bestimmung des ersten Erscheinens des Farbstoffes erhält. Auch auf den Katheterismus konnten wir in den meisten Fällen verzichten, indem wir in kürzeren Pausen, 5 Minuten nach der Injection beginnend, den Patienten spontan urinieren liessen, abgesehen natürlich von den Fällen, bei denen in Folge physischer Hemmung oder completter Anurie ein spontanes Wasserlassen schwierig oder gar unmöglich war. Das erste Erscheinen des Farbstoffes wird nun in der Weise bestimmt, dass man den Urin in Kölbchen auffängt, die mit einigen Tropfen einer 25 proc. NaOH-Lösung beschickt sind. Dann wird der Urin der nächsten

zwei Stunden gesondert in reinen Gläsern gesammelt, womit die für unsere Zwecke in Betracht kommende (d. h. die practische) Ausscheidung beendigt ist. Bevor nun zur eigentlichen colorimetrischen Bestimmung geschritten wird, wird der einzelne Stundenharn, jeder für sich besonders, quantitativ gemessen, sein specifisches Gewicht festgelegt und so stark mit einer 25 proc. NaOH-Lösung alkalisiert, bis die tiefste Rotfärbung erzielt ist. Jetzt erübrigt es sich nur noch, den Harn mit destilliertem Wasser auf 1 Liter aufzufüllen, um die für die colorimetrische Bestimmung zweckmässige Verdünnung zu erzielen. Hier möchte ich nun nicht vergessen, auf einige Fehlerquellen hinzuweisen, die dadurch entstehen, dass bei dem zur Mass- und specifischen Gewichtsbestimmung nicht zu vermeidenden Umschütten des Harns in verschiedene Gefässe kleine Urinmengen an den Gefässwandungen haften bleiben. Wenn man dabei nun in Betracht zieht, dass z. B. bei einer Oligurie in einer geringen Harnmenge der ausgeschiedene Farbstoff in relativ hoher Concentration enthalten ist, so müssen die kleinsten Urinverluste, die der colorimetrischen Bestimmung entzogen werden, mehr oder minder grosse Fehlerquellen im Gefolge haben. Um diese Fehler nun zu vermeiden, tut man gut, die einzelnen Gefässe mit Aqua dest. nachzuspülen und dieses zur Auffüllung des Harns zu verwenden. Zur colorimetrischen Farbstoffbestimmung benutzen wir in unserer Klinik, im Gegensatz zu anderen Untersuchern, die den Autenrieth-Königsberger'schen Farbkeilapparat verwenden, den Apparat von Dubosq, der zwar etwas teurer ist, aber dafür eine genaue und leichte Ablesung möglich macht. Nicht unwichtig erscheint es mir, an dieser Stelle die Versuche anzuführen, die von uns in Bezug auf die Genauigkeit, mit der sich der Farbstoff colorimetrisch nachweisen lässt, angestellt worden sind.

In 1000 ccm Aqua dest. gelöste Menge des Farbstoffes in g	Procentual auf die im allgemeinen zur Functionsprüfung gegebene Dosis von 0,006 g berechnet	Durch Ablesung berechnete Menge des Farbstoffes in g	Die abgelesene Menge procentual auf die gegebene Dosis berechnet.
0,0036	60 pCt.	0,00354	98 pCt.
0,0018	30 „	0,00176	97,77 „
0,0006	10 „	0,000584	97,33 „
0,0048	90 „	0,00471	98 „
0,003	50 „	0,003	100 „

Hieraus können folgende Schlussfolgerungen gemacht werden. Eine Farbstoffmenge von 0,0006 g in 1 Liter aufgelöst, konnte auf $97^1/_3$ pCt. genau abgelesen werden. Nun wird aber dem Körper die 10 fache Menge, nämlich 0,006 g zur Functionsprüfung injiciert; mit anderen Worten: Finden wir eine Ausscheidung von 10 pCt., so ist diese Zahl unter Berücksichtigung der beim Ablesen entstandenen Fehler auf 9,73 pCt. zu verbessern. Man sieht hieraus, dass diese unbedeutende Fehlerquelle auf das Resultat keinen besonderen Einfluss hat. Die Versuche wurden auch auf verschieden concentrierte und pathologisch veränderte Harne ausgedehnt, um festzustellen, ob eine Beimengung von Eiter (Cystitis. Pyelitis) oder Blut (Nieren- und Blasensteine, acute hämorrhagische Nephritis u. A. m.) die Intensität des Farbstoffes nachweislich zu ver-



ändern im Stande wäre. Zur Prüfung wurde z. B. ein Eiterharn von 400 ccm verwendet, der mit Aqu. dest. auf 1000 ccm aufgefüllt und mit einer Farbstoffmenge von 0,0018 g versetzt war. Die Ablesungsziffer betrug 0,00175, also etwa 97 pCt. Bei einem Zuckerharn von 800 ccm, ebenfalls auf 1 Liter aufgefüllt (mit einem specifischen Gewicht von 1025), konnte die gleiche Menge der gegebenen Farbendosis von 0,003 g abgelesen werden. Hieraus ergibt sich, dass selbst bei Krankheitszuständen mit hochgradig verändertem Urinbefund noch auf recht genaue Resultate zu rechnen ist.

Was nun die Beobachtungsdauer der Ausscheidungszeit angeht, so sind die Ansichten der einzelnen Untersucher recht widersprechend, wenn auch der grösste Teil derselben eine zweistündige Zeit als genügend angenommen hat. Selbstverständlich kann man aus der mehr oder minder verzögerten vollständigen Ausscheidung, die bis zu 24 Stunden betragen kann, auf die Ausdehnung der Functionstüchtigkeit bei einer Nierenerkrankung bestimmte Schlüsse ziehen. Denn der Farbstoff verlässt fast vollständig auf renalem Wege den Körper und wird nur zu einem verschwindend kleinen Procentsatz durch den Darm ausgeschieden. Aber abzuwarten, bis die Ausscheidung völlig beendet ist, hiesse für den Arzt Zeit unnötig verlieren und wäre auch für den Patienten oft recht unangenehm, umso mehr, als man selbst dadurch bessere Resultate nicht zu erwarten hätte. Nach den 100 fachen Untersuchungen der beiden amerikanischen Forscher u. A., sowie unseren eigenen zahlreichen Erfahrungen gilt es als Regel, dass die gesunden Nieren in der ersten Stunde etwa 43 bis 70 pCt., und in der zweiten 12—25 pCt. des Farbstoffes ausscheiden, also in den beiden ersten Stunden zusammen im Mittel etwa 70—80 pCt., wenn man die intramusculäre Application wählt. Das erste Erscheinen des Farbstoffes im Harn ist etwa zwischen der 5. und 11. Minute nach der Injection gelegen. Benutzt man nun diese Zahlen als Basis für die Untersuchungen, so kann man dadurch ganz bestimmte Schlüsse auf die Art und den Grad der Störung in der Function der Nieren ziehen.

Unsere Untersuchungen, die seit längerer Zeit an der hiesigen medicinischen Klinik ausgeführt wurden, erstrecken sich auf alle Arten von Eiweissausscheidungen, teils renalen, teils cardialen Ursprungs, wobei im besonderen die typischen Formen der Nephritiden natürlicherweise eine grössere Berücksichtigung erfahren haben. Es sind aber auch solche Krankheiten in den Kreis unserer Untersuchungen gezogen worden, die zwar nicht mit einer klinisch nachweisbaren Nierenschädigung einhergingen, wohl aber eine solche vermuten lassen konnten, wie aus der Art der Milchzuckerausscheidung geschlossen werden konnte.

Die hierzu aufgestellte Tabelle, welche die genauen Aufzeichnungen der einzelnen Fälle enthält, soll eine möglichst klare Uebersicht bei der Beurteilung der von uns mittelst der Phenolsulfophthaleinprobe gewonnenen Resultate geben. Der Zweck der Zusammenstellung war hauptsächlich der, festzustellen, ob den einzelnen Gruppen der Nephritiden ein bestimmter Ausscheidungsmodus zukommen würde, bzw. ob sich bestimmte, zahlenmässige Verhältnisse dabei ergeben würden.



Datum	Nummer	Name	Stand	Alter (Jahre)	Diagnose	Esbach pM.	Sediment. Bemerkungen.
27. 2.	1a	Ba. . . .	Tagelöhner	45	Chron. parenchymat. Nephritis	2—6 schwank.	Viele hyaline Cylinder, einige gewöhnliche, vereinzelte Leukocyten
28. 6. 1913	1b	Ba. . . .	do.	45	Nephr. chron. parenchymat. Beginnende Retinit. albuminurica	6	Zahlreiche weisse und rote Blutkörperchen. Epithelien u. Cylinder
	2	Me. . . .	Lehrling	14	Chronische Nephritis parenchymatosa	7—12	Viele Leukocyten; mässig viele granulierte Cylinder
	3	Kn. . . .	Schuhmach.	24	do.	2	Mässig Nierenepithel. u. gran. Cyl.
	4	Wi. . . .	Dienstmagd	18	Parench. Nephr. chr. Retenitis albumin.	5—6	Zahlreich Epithel. u. hyaline Cyl., viele Leukocyt., keine Erythrocyt.
	5	Wu. . . .	Friseurfrau	33	Chron parenchymat. Nephritis	6	Reichl. hyaline, auch Wachscylind., vereinzelte granul. Einige Nierenepithel
	6	W. K. . .	Zu Hause	26	do.	12	Mässig hyaline, spärl. granul. Cyl. Wenig rote u. weisse Blutkörperch.
	7	Dsch. . .	Oberschweizer-	35	Mitralinsuff. und Stenose, chr. par. Nephr., Stauungslunge	1,5	Grosse u. kleine Epithelien; einige granulierte und hyaline Cylinder
	8	B.	Arbeiter	—	Aorteninsuff. decomp.	1	Kein Sediment
	9	Hi. . . .	Landarbeit.	—	Normalfall	—	—
	10a	R. R. . .	Streckenarbeiter	19	do.	—	—
	10b	R. R. . .	do.	19	do.	—	Nach 1 g Diuretin
	11	Ha. . . .	Arbeitersohn	16	Acute Nephritis	1	Weisse und rote Blutkörperchen, hyaline Cylinder
8. 2.	12a	Wi. . . .	Schmied	25	do.	2	Vereinz. Leukocyt., reichl. hyal. Cyl.
3. 4.	12b	Wi. . . .	do.	25	do.	3	do.
5. 10.	13a	M. B. . .	Schlächter	21	Nephritis luetica	12	Zahllose Cylinder aller Arten. Vereinzelte Leukocyten
21. 10.	13b	M. B. . .	do.	21	do.	Spuren	Vereinzelte Cylinder
1. 11.	13c	M. B. . .	do.	21	do.	—	Keine pathologischen Bestandteile
	14	Gü. . . .	Landarbeit.	—	Alkoholiker	—	—
	15	Ru. . . .	Arbeiter	23	Tbc. pulmon.	$^1/_4$	Granulierte und hyaline Cylinder
	16	He. . . .	Fischer	28	Tbc. pulmon. incipiens	—	—
14. 2.	17a	Er. . . .	Korbmacher	40	Lungen- u. Darmtbc. Amyloid der Niere, d. Darms und der Milz	6	Reichl. hyaline Cylinder mit Fetttröpfen. Leukocyten vereinzelt
3. 3.	17b	Er. . . .	do.	40	do.	7	—
	18	Ri. . . .	Klempner	—	Pleuritis exsudat.	—	—
	19	We. . . .	Arbeiter	45	Chron. Bronchitis	—	—
	20	K. K. . .	Hofgänger	15	Nierentbc. (Hämat.)	—	Zahllose rote Blutkörperchen
	21	K.	Arbeiter	—	Rechtsseit. Nierentbc.	1	Erythrocyten und Leukocyten
	22	R. Ge. . .	do.	39	Chron. interstitielle Schrumpfniere	1	Wenig hyaline u. mehr granulierte Cylinder. Weisse Blutkörperchen
	23	M.	Arbeiterfrau	—	Interstit. Nephritis m. Insufficientia cordis	$1^1/_2$	Reichlich hyaline Cylinder
	24	L. M. . .	Privatiere	55	Chronische Nephritis interstitialis	1	Rote u. weisse Blutkörperchen, mäss. viele hyaline u. granul. Cylinder
	25	Ste. . . .	Arbeiter	—	do.	$^1/_2$	Reichl. hyaline, vereinzelte hyaline Cylinder. Mässig Leukocyten und vereinzelte Erythrocyten
	26	W. Sch. .	do.	56	Interst. Nephr. chron. Retinit. album.	$^1/_2$	Hyaline und granulierte Cylinder, einzelne verfettete Epithelien
	27	K. W. . .	do.	51	Interstit. Nephritis	Spuren	Granulierte und hyaline Cylinder, Neigung zu Blutungen
	28	Str. . . .	Maurer	24	Interstit. Nephritis Retin. album. beiders.	1	Einige hyaline und granul. Cylind., viele rote u. weisse Blutkörperchen



Blutdruck (Riva-Rocci) mm	Menge des injicierten Farbstoffes	Erstes Erscheinen im Urin Min.	I. Stunde Urinmenge ccm	I. Stunde Spec. Gewicht	I. Stunde Ausgesch. Farbstoffmenge pCt.	II. Stunde Urinmenge ccm	II. Stunde Spec. Gewicht	II. Stunde Ausgesch. Farbstoffmenge pCt.	Gesamt-Urinmenge in 2 Std. ccm	Gesamt-Ausscheidung d. Farbstoffes in 2 Stunden pCt.
170	0,006	11	110	1015	24,39	150	1016	27,80	260	52,19
220	0,006	—	150	1017	17,30	225	1018	Spuren	375	17,30
134	0,006	12	170	1014	40,4	140	1015	15,62	310	56,02
—	0,006	11	35	1018	35,71	80	1018	26,32	115	62,03
160	0,006	18	50	1013	15,63	170	1015	31,25	220	46,88
120	0,006	15	25	1015	19,24	150	1013	11,90	175	31,14
160	0,006	14	90	1012	18,65	90	1011	6,25	180	24,90
110	0,006	8	40	—	23,81	25	—	20,84	65	44,65
—	0,006	16	70	1016	25,0	95	1015	41,66	165	66,6
—	0,006	10	60	1016	45,5	70	1018	38,4	130	83,9
—	0,006	15	70	1016	41	60	1015	30,35	130	71,35
—	0,006	8	120	1015	50	130	1014	10	250	60
160	0,006	9	170	1016	45,45	52	1017	14,71	222	60,16
108	0,006	11	95	1018	45,40	100	1017	10,42	195	55,82
—	0,006	10	60	1019	35,72	70	1019	16,67	130	52,39
120	0,006	15	180	1025	37,47	70	1020	2	250	39,47
115	0,006	9	120	1007	41,66	100	1012	2,78	220	61,71
115	0,006	10	110	1015	50,0	80	1016	20,83	190	70,83
—	0,006	9	90	1012	45,5	70	1011	14,7	160	60,2
—	0,006	10	170	1022	29	78	1020	12,5	248	41,5
—	0,006	10	300	1019	35,72	115	1014	25	415	60,72
—	0,006	10	15	—	10	60	1015	21,74	75	31,74
—	0,006	10	100	1016	33,33	65	1014	12,50	165	45,83
—	0,006	—	900	1012	45,50	250	1010	23,80	1150	69,30
—	0,006	10	350	1019	35,72	70	1020	20,81	420	76,75
—	0,006	14	160	1015	41,67	80	1018	5,12	240	46,79
—	0,006	10	60	1013	25,0	65	1018	40,9	125	65,9
200	0,006	30	120	1008	Spuren	160	1010	nicht abzulesen	280	Spuren
204	0,006	17	150	1010	nicht abzulesen	140	1010	nicht ablesbar	290	0—5
—	0,006	18	140	1006	Spuren	170	1005	Spuren	310	Spuren
—	0,006	18	85	1025	„	60	1020	nicht abzulesen	145	0—5
218	0,006	22	120	1005	„	90	1005	do.	210	Spuren
155	0,006	15	125	1008	12,5	100	1010	20,0	225	32,50
120	0,006	22	220	1010	5,56	170	1009	5,9	390	11,46

Datum	Nummer	Name	Stand	Alter (Jahre)	Diagnose	Esbach pM.	Sediment. Bemerkungen.
15. 2.	29a	Si.	Dreher	28	Nephritis interstit. recidiv.	$\frac{1}{4}$—$\frac{1}{2}$	Sehr viele rote und weisse Blutkörperchen. Vereinz. hyaline, viele Epithelcylinder u. granulierte, vereinzelt Wachscylinder
26. 2.	29b	Si.	do.	28	do.	$\frac{1}{4}$—$\frac{1}{2}$	Ungefähr dasselbe Bild
15. 2.	30a	Wi. . . .	Schüler	13	Acute Nephritis	$\frac{1}{2}$	Reichl. Harnsäure. Viele Erythrocyten, mässig Leukocyten. Viele granulierte Cylinder, dagegen vereinzelte Epithel- u. hyaline Cylind.
21. 2.	30b	Wi. . . .	do.	13	do.	$\frac{1}{2}$	do.
	31	O. N. . .	Schlosser	48	Myodegenerat. cordis	Wenig Eiweiss	Wenig Cylinder
	32	H. Wi. .	Arbeiter	61	Colitis bei Balantidium coli	—	—
26. 2.	33a	Ha. . . .	do.	51	Myodegenerat. cordis, chronische Nephritis	12	Reichliche Epithelien. Viele hyaline Cylinder. Wenig Leukocyten
3. 2.	33b	Ha. . . .	do.	51	do.	—	do.
	34	Ka. . . .	Schüler	14	Scharlach (Nephritis)	Spuren	Nur geringes Sediment. Vereinz. Cylinder u. rote Blutkörperchen (Nr. 34–36)
	35	E. Schi. .	Kind	4	Scharlach	$\frac{1}{4}$	
	36	L. B. . .	Schüler	—	do.	Wenig	
	37	R. H. . .	do.	13	Scharlach, Glomeruli-Nephritis	2	Wenig granul. u. hyaline Cylinder
14. 5.	38a	Ernst Be.	do.	12	Scharlach	Spuren	Wenig Sediment
17. 5.	38b	Ernst Be.	do.	12	do.	—	do.
	39	Erna B. .	Dienstmagd	16	Scharlach (Häm.)	1	Einige Cylinder
14. 5.	40a	Eg. . . .	Kind	6	Nephritis	$2\frac{3}{4}$	Rote Blutkörperch. Keine sicheren Cylinder
24. 5.	40b	Eg. . . .	do.	6	do.	Spuren	Wenig rote Blutkörperchen
14. 5.	41a	W. Kl. .	do.	8	Scharlach	„	Einzelne rote Blutkörperchen
19. 5.	41b	W. Kl. .	do.	8	do.	„	Wenig Sediment
	42	La. . . .	Arbeiterfrau	34	Pyelitis, Cystitis mit Nierenaffection	—	Reichliche Leukocyten. Epithelien und granulierte Cylinder
	43	Jä. . . .	do.	28	Pyelitis	—	Reichlich Leukocyten
	44	Ma. . . .	Steinsetzer	43	Pyelitis, chron. Cystit. Rechter Ureter langsame Secretion	$\frac{1}{2}$	Desquam. Epithelien aus der Blase und Urether
	45	Heinr. Pi.	Arbeiter	55	Renale Hämaturie	—	Zahllose Erythrocyten, vereinzelte Leukocyten, wenig Epithelien
	46	Karl Pe.	Brauereiböttcher	40	Atroph. Lebercirrhose Niere o. B. Ascites	—	—
	47	Marie Ja.	Hotelbesitzerfrau	52	Verdacht auf Hydronephrose, Cystitis	$\frac{1}{2}$	Leukocyten
	48	Paul Ur.	Schweizer	21	Perniciöse Anämie	—	—
	49	L. K. . .	Kind	—	Albumin. n. Diphther.	$\frac{1}{2}$	Kein Sediment
	50	A. Br. . .	Vollzieh.-Beamter	28	Icterus catarrhalis	—	—

Was zunächst die acuten Nephritiden mit Ausschluss der acuten Glomerulinephritis angeht, so verfügen wir nur über eine geringe Anzahl von Versuchen (Fälle No. 11, 12, 30). Alle hierher gehörigen Fälle zeigten klinisch keinerlei Symptome einer irgendwie gestörten Nierencompensation. Die Urinmenge, das specifische Gewicht, wiesen keine auffälligen Abweichungen von der Norm auf, auch war das Sediment nur ein relativ geringes. Dementsprechend ergab auch die functionelle

Blutdruck (Riva-Rocci) mm	Menge des injicierten Farbstoffes	Erstes Erscheinen im Urin Min.	I. Stunde			II. Stunde			Gesamt-Urinmenge in 2 Std. ccm	Gesamt-Ausscheidung d. Farbstoffes in 2 Stunden pCt.
			Urinmenge ccm	Spec. Gewicht	Ausgesch. Farbstoffmenge pCt.	Urin-Menge ccm	Spec. Gewicht	Ausgesch. Farbstoffmenge pCt.		
165	0,006	22	230	1012	25	62	1011	19,24	292	44,24
165	0,006	16	100	1012	15,16	100	1012	20	200	35,16
130	0,006	11	250	1017	33,33	60	1016	35,70	310	69,03
—	0,006	6	60	1019	35,72	50	1020	32,26	110	67,98
—	0,006	12	80	1012	62,5	75	1014	17,4	155	79,9
—	0,006	Ueber 18	70	1018	20	80	1016	35,45	150	55,45
140	0,006	12	40	1015	25	50	1015	25	90	50
—	0,006	14	30	1020	22,20	55	1021	25	80	47,20
—	0,006	10	110	1006	35,72	200	1007	26	310	61,72
—	0,006	8	35	1010	55,55	65	1009	27	100	82,55
—	0,006	10	25	1026	23,8	23	1030	16,6	48	40,40
168	0,006	15	160	1018	14,7	90	1016	21,20	250	35,27
—	0,006	9	60	1011	38	80	1010	39	140	77
—	0,006	7	100	1020	10,50	90	1018	62,50	190	73
—	0,006	11	90	1010	33,35	60	1009	29,40	—	62,75
—	0,006	11	120	1014	Spuren	25	1015	10,41	145	10,41
—	0,006	11	60	1018	22,75	30	1018	10	90	32,73
—	0,006	11	35	1011	14	46	1010	10	81	24
—	0,006	8	150	1010	66	kein Urin zu bekommen			150	66
130	0,006	—	250	1011	25	160	1011	27,78	410	52,78
—	0,006	—	150	1012	21,25	110	1012	21,70	260	42,95
—	0,006	21	250	1011	41,67	100	1015	20,84	350	62,51
130	0,006	—	90	1015	50	106	1014	20	196	70
—	0,006	—	170	1020	20,87	60	1019	41,67	230	62,64
—	0,006	—	275	1019	17,90	160	1020	27,80	435	45,70
—	0,006	—	140	1016	19,23	90	1017	20,84	230	40,07
—	0,006		kein Urin zu erlangen			150	1014	64,90	150	64,90
—	0,006	6	120	1016	55,56	150	1015	13,19	270	68,71

Prüfung mit dem Farbstoff Werte, die nicht sehr stark hinter der unteren Grenze des Normalen zurückblieben. Anhaltspunkte für die Prognose haben sich dabei einstweilen nicht ergeben. Zur Beurteilung dieser Frage würde es allerdings erforderlich sein, bei den Patienten nach längerer Zeit die Prüfung noch einmal zu wiederholen.

Eine Sonderstellung unter den acuten Nephritiden nehmen gewissermassen einmal jene Formen ein, die fast ausschliesslich die Glomeruli



betreffen, so im Gefolge von Scharlach, dann aber auch jene acuten Vorgänge in den Nieren, wie sie im Secundärstadium der Lues zur Beobachtung kommen. Auch bei der erstgenannten Kategorie liessen sich keine stricten Regeln über den Modus der Farbausscheidung gewinnen. Es zeigte sich jedoch, dass weitgehende Beziehungen bestehen zwischen der Schwere des Krankheitsbildes und der Menge des ausgeschiedenen Farbstoffes. So wurde ein recht gutes Resultat bei den Fällen No. 34, 35, 38 und 39 erzielt, die sich auch klinisch als prognostisch günstig erwiesen. Auch bei dem schwer verlaufenen Falle No. 40 stieg die Farbausscheidung erheblich, entsprechend dem Rückgang der Eiweissmenge und der Besserung des Allgemeinbefindens. Bei Fall No. 37 lag der Scharlach bereits ein Jahr zurück. Die Durchschnittseiweissmengen, nach Esbach gemessen, betrugen im Mittel 2 pM. Oedeme wurden zwar während der ganzen Krankheitsdauer nicht beobachtet; jedoch zeigten sich schon Veränderungen des Blutdrucks, auch verhielt sich die Nephritis refractär gegen jegliche Behandlung. Die Concentrationsfähigkeit war nur eine minimale. Entsprechend der in diesem Falle als infaust zu stellenden Prognose war auch die Farbausscheidung eine recht geringe (35,27 pCt.).

Betreffs der acuten Nephritis im Secundärstadium der Lues sei kurz der Fall No. 13 angeführt (Näheres über diesen Fall siehe Behrenroth und Frank, Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Function der Niere mit Hülfe der Phenolsulfophthaleinprobe), der insofern besonderer Erwähnung verdient, als es sich bei den Nephritiden dieser Aetiologie neben der vorwiegend tubulären Erkrankung auch um eine Mitbeteiligung des vasculären Anteils der Niere handelt. Bei dem 21jährigen Patienten bestanden ausgedehnte und starke Oedeme, die Urinmengen schwankten anfänglich um 700 ccm pro die, während das specifische Gewicht 1030 betrug, bei einer Eiweissmenge von $12^1/_2$ pM. nach Esbach. Unter specifischer und Allgemeinbehandlung kam es zu schnellem Rückgang des Krankheitsbildes. Am 5. Tage betrug die Eiweissmenge nur noch 4 pM. bei einem specifischen Gewicht von 1020 und einer Urinmenge von 1200 ccm innerhalb 24 Stunden. Nach 14 Tagen wurde der Urin eiweissfrei gefunden. 3 Wochen nach der Aufnahme des Kranken, als das klinische Bild der Nephritis keine pathologischen Züge mehr darbot, erreichte der Patient mit einer Farbstoffausscheidung von 61,71 pCt. die untere Grenze der mittleren Ausscheidung. Erst einen Monat später wurde mit 70,85 pCt. der Farbstoffausscheidung ein Wert erreicht, der erkennen liess, dass nach Ablauf der klinischen Erscheinungen die Nieren damals noch keineswegs wieder unter ihren günstigsten Bedingungen arbeiteten.

Die Untersuchung bei der chronisch- parenchymatösen Nephritis ergab äusserst wechselnde Resultate. Vielleicht ist hierfür nicht zuletzt der Umstand verantwortlich zu machen, dass zu dieser Art von Nierenerkrankungen verschiedenster Aetiologie, verschiedener Dauer und vielleicht auch solche zugezählt werden, die schon Uebergänge zu dieser oder jener anderen Form bieten. So wurde bei Fall No. 3, bei dem klinisch ein ausgesprochen parenchymatöser Process vorzuliegen schien, mit 62,03 pCt.



ein relativ gutes Ausscheidungsresultat erzielt. Der Patient, dessen Nephritis in der Folgezeit sich langsam besserte, kam ein Vierteljahr in Folge Miliartuberculose ad exitum. Bei der Autopsie zeigte sich, dass an beiden Nieren mässige parenchymatöse Veränderungen bestanden. Bei Fall No. 4 war die Farbstoffausscheidung keineswegs so gering, wie man es in Anbetracht der Schwere des Krankheitsbildes hätte erwarten sollen. Die Patientin hatte dauernd Oedeme, eine ausgesprochene Retinitis albuminurica und eine Herzhypertrophie mit Blutdrucksteigerung. Und trotzdem sich bei ihr häufig die Zeichen chronischer Urämie geltend machten, betrug die Farbstoffausscheidung noch nahezu 47 pCt. Der Ausscheidungsmodus ist bei diesem Fall insofern ein auffälliger, als die Farbstoffmenge der zweiten Stunde die der ersten nahezu um das Doppelte übertrifft. In ähnlicher Weise konnte dies bei Fall No. 1 beobachtet werden. Vielleicht liegt bei beiden Fällen — besonders macht der letzte dies mit einer Blutdrucksteigerung von 170 mm Hg wahrscheinlich — schon ein Uebergang in secundäre Schrumpfniere vor. Dass der erwähnte Ausscheidungsmodus gerade den interstitiellen Nephritiden zukommt, soll noch weiter unten näher ausgeführt werden. Bei dem erwähnten Fall No. 1 wurde am 27. 2. 13 bei einer klinisch immerhin nicht leichten Krankheitsform eine Ausscheidungsmenge von 52,19 pCt. erreicht. Am 29. 6. 13 kam der Kranke wiederum zur Aufnahme. An den Nieren ist es jetzt, soweit man aus dem Verhalten des Urins schliessen kann, zu einem acuten Nachschub gekommen; der Blutdruck beträgt 220 mm Hg, am Augenhintergrund bestehen leichte Blutungen als Ausdruck einer beginnenden Retinitis albuminurica. Die Farbstoffprobe ergiebt zur Zeit einen Gesamtwert von nur 17,30 pCt.

Die schwersten Störungen in der Farbstoffausscheidung fanden wir bei allen Formen der interstitiellen Nephritis, besonders aber bei solchen Kranken, wo man auf Grund des Untersuchungsbefundes eine Schrumpfniere annehmen musste (Fall No. 22—26 incl.). Bei dieser Gruppe von Nierenerkrankungen entspricht der Ausfall der Phenolsulfophthaleinprobe durchweg der Schwere des Krankheitsbildes. Bei einzelnen Kranken, deren Zustand auch klinisch ein recht ernster war, wurden bei der Bestimmung nur Spuren von Farbstoff gefunden. Das erste Erscheinen des Farbstoffs wird fast immer gegen die Norm erheblich verzögert. Was das Verhältnis der Ausscheidung nach der ersten und nach der zweiten Stunde anbetrifft, so sollte man annehmen, dass bei einer Verschlechterung der Gesamtausscheidung das Verhältniss der einzelnen Ergebnisse nicht gestört würde. Wenn nun bei einer gesunden Niere die Ausscheidung der ersten und der zweiten Stunde in einem, wenn auch nur relativ genauen Verhältnis steht und dies Verhältniss auch noch bei der acuten Nephritis mit verminderter Ausscheidung bestehen blieb, so ergab sich im Gegensatz dazu bei der parenchymatösen Form sehr oft, dass die zweite Ausscheidung annähernd gleich, ja häufig sogar grösser als die der ersten Stunde war. Bei den interstitiellen Nephritiden gilt es dagegen fast als Regel, dass die Differenz in den Ausscheidungsmengen der ersten und zweiten Stunde meist eine ganz erhebliche zu Ungunsten der ersten ist. Ob diese Thatsache einem bestimmten pathologischen Zustand ent-



spricht, lässt sich nur schwer entscheiden. Es müssten zu diesem Zwecke noch Untersuchungen in grösserem Massstabe angestellt werden, bei denen insbesondere die Autopsie Auskunft über die Art und die Ausdehnung des Processes zu geben hätte.

Eines Falles von Amyloidniere sei hier noch kurz gedacht (No. 17). Es handelt sich um einen 40 Jahre alten Korbmacher, der wegen einer Lungen- und Darmtuberculose in der Klinik behandelt wurde. Die Eiweissausscheidung betrug 6—7 pM. (nach Esbach). Das Sediment war nur spärlich, das specifische Gewicht des Urins kaum verändert. Die Farbstoffprobe ergab bei der ersten Untersuchung ein Ueberwiegen der Ausscheidung der zweiten Stunde über die der ersten Stunde, bei einer Gesamtausscheidung von 31,74 pCt. 17 Tage später (das Gesamtkrankheitsbild hatte sich mittlerweile erheblich verschlechtert) wurde die ausgeschiedene Farbstoffmenge mit 45,83 pCt. berechnet, wobei auffälligerweise die erststündige Ausscheidung die der zweiten Stunde erheblich überwog. Wie es zu dieser Besserung in der Function, soweit dies aus der Phenolsulfophthaleinprobe geschlossen werden darf, gekommen ist, lässt sich nicht ohne Weiteres erklären. Auch der Befund bei der Autopsie, die neben Lungen- und Darmtuberculose eine Amyloidentartung der Nieren und des Darms erkennen liess, konnte darüber keinen Aufschluss geben. Der Fall No. 15 ähnelt in mancher Hinsicht dem letzteren. Vielleicht handelt es sich hier auch um eine derartige Affection, die noch in ihren Anfängen steht. Der Patient musste vor Abschluss der Untersuchungen entlassen werden. Eine Autopsie fand nicht statt.

Nicht zu unterschätzende Resultate lieferte uns das Phenolsulfophthalein in drei Fällen von Pyelitis (No. 42, 43 und 44). Bei diesen Zuständen ist es häufig äusserst schwierig zu entscheiden, ob bereits eine aufsteigende Infection der Nieren eingetreten ist oder ob ähnliche Processe sich an den Nieren etabliert haben. Hier würde dann eine Functionsprüfung gewisse Aufschlüsse geben können. Bei Fall 42 konnte eine Mitbeteiligung der Nieren schon aus der Anwesenheit von Cylindern im Urin geschlossen werden. Dem entsprechend ergab auch das Resultat der Functionsprüfung herabgesetzte Werte. Bei Fall 43 betrug die Gesamtausscheidung 42,95 pCt. Zur Erklärung dieses uns ungünstigen Resultats wird man nicht umhin können, eine Affection der Nieren selbst anzunehmen, wenn auch das Sediment Anhaltspunkte dafür nicht zu geben vermochte. In dem Fall No. 44 wurden klinisch keinerlei Anzeichen für secundäre Nierenveränderungen festgestellt. Auch die Functionsprüfung machte es in diesem Falle wahrscheinlich, dass der Process ausschliesslich die Blase und höchstens noch das Nierenbecken betroffen hat.

Eine Störung in der Function der Nieren, wenn auch nur leichterer Art, ergab die Untersuchung bei einem Alkoholiker, ohne dass Eiweiss und krankhafte Bestandteile im Urin als sichere Zeichen einer directen Entzündung gelten konnten. In diesem Falle aber ist es leicht erklärlich, dass bei einem dauernden starken Genuss von Alkohol allmählich eine leichte Schädigung der Nierenepithelien und damit eine gewisse Insuffizienz



vermehrten Ansprüchen gegenüber hervorgerufen wird. Bei einem Fall von „renaler Hämaturie" (No. 45) liess die vorzügliche Ausscheidung bei der Functionsprüfung berechtigte Zweifel aufkommen, ob hier die Blutung renalen Ursprung hatte.

Bedeutung für die Diagnose hat nach den bisherigen Erfahrungen der Farbstoff besonders für jene Fälle gefunden, bei denen es schwierig war, zu entscheiden, ob eine primäre Herzdecompensation als ursächlich für eine Störung in der Nierenfunction in Betracht kommt, oder ob die Nierendecompensation als das Primäre und das Versagen des Herzens erst als das Secundäre angesprochen werden muss. Im ersteren Falle wird eben die Farbstoffausscheidung keinerlei Abweichungen von der Norm erkennen lassen, während in dem zweiten Falle, der Schwere des Krankheitsbildes entsprechend, die Farbstoffmenge herabgesetzt sein wird. Hierbei sei auf die Fälle No. 31 und No. 23 hingewiesen, die das Gesagte hinreichend illustrieren (cfr. Behrenroth und Frank, von diesen gütigst überlassen).

Wenn nun dem Phenolsulfophthalein einerseits keinerlei schädigende oder die Nierenfunction störende Eigenschaften zukommen, dasselbe andererseits innerhalb kurzer Zeit und normaler Weise in einem gewissen Verhältnis und zu einem bestimmten Procentsatz aus dem Körper ausgeschieden wird, so erhellt schon daraus, dass wir es hier mit einem Farbstoff zu tun haben, der sich in vorzüglicher Weise zur Nierenfunctionsprüfung eignet. Dazu kommt noch der Umstand, dass die Farbstoffmengen genau quantitativ zu bestimmen sind. Man kann, wie aus dem Gesagten hervorgeht, aus dem Ausfall der Functionsprüfung weitgehende Schlüsse auf die Nierenfunction machen. Dass man Aehnliches auch bei einseitigen Nierenaffectionen in Verbindung mit dem Ureteren-Katheterismus erreichen kann, bedarf wohl kaum besonders hervorgehoben zu werden. Ferner ist es in Fällen von gleichzeitiger Herz- und Nierendecompensation mit Hülfe der Probe auch ohne Zuwarten, ohne Verabreichung von Cardiaca oder andere zeitraubende Untersuchungen möglich, festzustellen, ob dem Krankheitsbilde eine primäre Herz- oder Nierenaffection zu Grunde liegt. Es sind dann schliesslich auch noch durch diese einfache Functionsprüfung pathologische Zustände an den Nieren zu erkennen, wenn die klinische Untersuchung keinerlei Anhaltspunkte dafür zu geben vermag.

Literatur.

1. Rosenbach, O, Die Ziele der functionellen Diagnostik nebst Bemerkungen über das Blut als Organ und die regulatorische Function der Niere. Deutsche med. Wochenschr. 1900.
2. Strubell, Ueber eine neue Methode der Urin- und der Blutuntersuchung. Deutsches Archiv f. klin. Med. 1901. Bd. 69.
3. John J. Abel and L. G. Rowntree, On the Pharmalogical Action of some Phthaleins and their Derivation with special Reference to their Behavior as Purgatives.
4. Fromme und Rubner, Ueber die Bedeutung der Phenolsulfophthaleinprobe zur Prüfung der Function der Nieren. Berliner klin. Wochenschr. 1912. No. 40.



5. Rowntree and Geraghty, An Experimental and Clinical Study of the Functional Activity of the Kidneys by Means of Phenolsulphonephthalein.
6. Sehrt, Die Phenolsulfophthaleinmethode zur Bestimmung der Nierenfunction. Centralbl. f. Chir. 1912. No. 33.
7. Behrenroth und Frank, Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Function der Niere mit Hülfe der Phenolsulfophthaleinprobe. Diese Zeitschr. 1913. Bd. 13.
8. Autenrieth und Funk, Ueber einige colorimetrische Bestimmungsmethoden: Die nierendiagnostische Methode von Rowntree und Geraghty, die Bestimmung des Rhodans im Speichel etc. Münchener med. Wochenschr. 1912. No. 49.
9. Erne, Functionelle Nierenprüfungen mittels Phenolsulfophthalein nach Rowntree und Geraghty. Ebenda. 1913. No. 10.



XXXII.

Aus dem pharmakologischen und medizinisch-chemischen Institut der Universität Bern (Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi).

Ueber die Wirkungen von Kombinationen aus der Gruppe der Lokalanästhetica.

Von

A. Schmid in Wimmes.

Im Anschluss und als Fortsetzung der auf dem pharmakologischen Institute Berns vorgenommenen Untersuchungen über die pharmakologische Bedeutung von Arzneigemischen habe ich Kombinationen von verschiedenen Lokalanästhetica hergestellt und ihre Wirkungen auf den Tierkörper und zum Teil auch auf den Menschen untersucht. Meine Untersuchungen zerfallen in zwei Hauptabschnitte. Im ersten kombinierte ich Cocain mit verschiedenen narkotischen Medikamenten und untersuchte ihrr Wirkung auf das Zentralnervensystem des Kaninchens. Im zweiten Abschnitt kombinierte ich verschiedene Lokalanästhetica untereinander und untersuchte ihre Wirkung am Kaninchen mit Hülfe der sogenannten Quaddelmethode. Die erste Untersuchungsreihe, mit der ich beginne, hatte folgende Auffassungen als Grundlage: Das Cocain gilt im grossen und ganzen als ein Mittel, das zentrale Erregungen hervorruft, die erst nachträglich von Lähmungen abgelöst werden. Auch beschränkt sich die Lähmung im grossen und ganzen auf die Medulla oblongata. Da nun aber ein und dasselbe Medikament (das Cocain allerdings nicht) häufig in kleinen Dosen erregt und in grossen lähmt, war es denkbar, dass eine Kombination von Cocain mit eigentlichen narkotischen Mitteln die Narkose nur verstärken würde. Man kann in einzelnen Fällen eine Erregung auffassen als den Ausdruck einer kleinen Schädigung, auf welche das betreffende Erfolgsorgan mit erhöhter Tätigkeit antwortet. Wird die Schädigung dann noch stärker, so folgt auf die Erregung eine Lähmung. Wenn man von dieser Auffassung ausgeht, begreift man ohne weiteres, dass eine Lähmung im allgemeinen nicht von einer Erregung aufgehoben werden kann. Dieser pharmakologische Grundsatz erleidet aber sehr viele Ausnahmen und kann in dieser Schärfe nicht mehr aufrecht erhalten werden. Man konnte also a priori nicht wissen, was bei einer Kombination von Cocain mit narkotischen Mitteln eintreten werde. Möglich war ebenso sehr eine Verstärkung wie auch eine Verminderung der Narkose. Wir möchten hier unter anderem auf eine alte Dissertation von Adam Knapstein[1]) verweisen, die so ziemlich in Ver-

1) Adam Knapstein, Ueber die gleichzeizige Wirkung von Atropin und Morphium. Inaug.-Dissertation Bonn 1878.



gessenheit geraten ist und die zeigt, dass die Toxicität von Morphium durch ein Zusatz von Atropin häufig noch vermehrt, anstatt vermindert wird; ferner auf die Auseinandersetzung von Bürgi in seiner Abhandlung über die allgemeine Therapie der Vergiftungen[1]), in welcher diese Verhältnisse (S. 76) genauer besprochen sind und in welcher es unter anderem heisst „Man könnte gestützt auf diese Betrachtungen die paradox klingende Ansicht äussern: Gerade die eigentlichen Antagonisten können nicht antagonistisch wirken.“

Eine zweite Untersuchungsreihe beschäftigt sich mit der Kombination der Lokalanästhetica unter sich. Es ist möglich, dass alle diese Medikamente denselben Angriffspunkt haben; es ist dies sogar pharmakologisch geprochen wahrscheinlich. Alle diese Substanzen wirken auf die Endigungen der sensiblen Nerven ein. Natürlich könnte die Einwirkung durch Vermittlung verschiedener Gewebsstoffe zustande kommen und man hätte dann nicht nur einen Angriffspunkt, sondern mehrere. Aber das ist durchaus nicht sicher, vielleicht sogar eher unwahrscheinlich und jedenfalls muss man sagen, dass die verschiedenen Lokalanästhetica im grossen und ganzen durchaus gleichartig wirken, also nach den bis dahin von Bürgi veröffentlichten Anschauungen den gleichen Angriffspunkt haben dürften. Immerhin ist das nicht sicher und, selbst wenn wir uns absolut auf die Theorien Bürgi's über die Kombinationswirkungen stützen, können wir nicht a priori sagen, ob sich die Lokalanästhetica bei Kombination in ihrer Wirkung potenzieren oder einfach addieren[2]).

Wir beginnen mit der Darstellung der ersten Versuchsreihe, bei welcher wir Cocain mit Urethan und Morphium kombiniert haben. In Versuch 1—3 verwendeten wir regelmässig 0,5 Urethan, eine Menge, die wir als die halbe minimal-narkotisierende Dosis kennen und der wir Cocain zusetzten. In den ersten zwei Versuchen betrug der Cocainzusatz 0,025, im dritten Versuch 0,05. In all' diesen Versuchen wurde eine Vermehrung der narkotischen Wirkung des Urethans deutlich konstatiert. Es traten zwar keine eigentlichen starken Narkosen ein; immerhin war die Schmerzempfindung sehr herabgesetzt und das Kaninchen liess sich gewöhnlich auch abnorme Lagen gefallen. In den Versuchen 5 und 6 gaben wir ebenfalls 0,5 Urethan pro kg Körpergewicht, setzten aber eine etwas höhere Cocaindosis zu, das eine Mal (Versuch 5) 0,06 Cocain, das andere Mal (Versuch 6) 0,075 Cocain. In beiden Fällen trat eine eigentliche, wenn auch nicht sehr tiefe Narkose ein, namentlich in Versuch 6. Versuch 8 orientiert uns darüber, dass 0,5 Urethan pro kg Körpergewicht für sich allein gegeben wirklich keine Narkose hervorruft. In Versuch 12 gaben wir 0,1 Cocainum hydrochl. pro kg Körpergewicht. Es traten starke tonische Streckkrämpfe auf, das Tier lag auf der Seite, reagierte nicht auf Nadelstiche, was als narkotische Wirkung aufgefasst werden muss, zeigte eine sehr beschleunigte Atmung und hie und

1) Emil Bürgi, Ueber die allgemeine Therapie der Vergiftungen. Schweiz. Rundschau f. Medizin. 1911. Nr. 3.

2) Die Experimente Schmid's waren schon lange fertig und von mir in ihren Hauptzügen publiziert worden, als die Arbeiten von v. Issekutz und Kochmann erschienen sind. Anm. von Prof. Bürgi.



da traten krampfartige Zuckungen auf. Dieser Zustand dauerte mit wechselnder Intensität etwa $1^1/_2$ Stunden. In Versuch 9 wurde 0,075 Cocain gegeben und ungefähr die gleichen aber etwas schwächeren Wirkungen erreicht. Auch hier traten sehr starke Krämpfe auf. In den Versuchen 4, 10 und 11 wurde eine gleichbleibende Menge von 0,75 Urethan, die, wie aus Versuch 7 und vielen früheren Experimenten hervorgeht, für sich allein kaum eine Narkose hervorruft, mit verschiedenen Cocaindosen kombiniert (0,025, 0,05, 0,075). Die Narkose war am besten bei Kombination mit 0,025 Cocain, bei Kombination mit 0,075 Cocain dauerte sie allerdings länger und war intensiver, war gleichzeitig aber auch von Krämpfen unterbrochen. In Versuch 13 gaben wir eine ganz kleine Urethandosis 0,25 und eine grosse Cocaindosis 0,1. Die Erscheinungen waren nicht wesentlich anders, als wenn man die gleiche Menge Cocain für sich allein gegeben hätte. In Versuch 14 kombinierten wir 0,8 Urethan, also eine relativ hohe Dosis mit 0,1 Cocain. Die narkotischen Erscheinungen waren sehr geringe, jedenfalls nicht stärker als wenn man das Cocain für sich allein gegeben hätte. In einer weitern Versuchsreihe wurde Morphium mit Cocain kombiniert. Es kamen Morphiummengen von 0,01—0,04 zur Verwendung. Im allgemeinen wird auf dem pharmakologischeu Institute Berns eine Morphiumdosis von 0,03 pro kg Körpergewicht als die minimal-narkotisierende angesehen. Diese Menge ist aber ganz sicher nicht hoch genug gewählt. Es ist überhaupt schwierig, mit Morphium ein Kaninchen wirklich zu narkotisieren. 0,01 Morphium + 0,05 Cocain ergaben eine ganz vorübergehende leichte Narkose, 0,01 Morphium + 0,01 Cocain eine ziemlich starke Narkose, bei der nur vorübergehend einige Krampferscheinungen auftraten. Auf 0,02 Morphium + 0,05 Cocain erfolgte eine ziemliche starke Narkose, wobei allerdings die Schmerzreflexe erhöht waren. Dieser Versuch wurde (Versuch 20) noch einmal wiederholt mit ungefähr dem gleichen Erfolg. In den Versuchen 18 und 19 wurden 0,03 Morphium mit 0,05 Cocain kombiniert. Die narkotischen Erscheinungen waren abei geringer als in den vorher geschilderten Versuchen. In Versuch 21, in welchem 0,04 Morphium mit 0,05 Cocain vereinigt wurden, zeigte sich eine merkwürdige Abwechslung von narkotischen mit Erregungszuständen. Bei einer gemeinsamen Betrachtung dieser sämtlichen Versuche kann man sich des Eindruckes, dass das Cocain die narkotische Wirkung des Urethans und auch des Morphiums verstärkt, nicht erwehren. Am deutlichsten sieht man das bei nicht zu gross gewählten Cocaindosen. Bei höheren Cocainmengen tritt die erregende Wirkung des Cocains zu sehr in den Vordergrund. Das beweist auch, dass eine Vortäuschung narkotischer Wirkungen durch lokale Insensibilierung auszuschliessen war. Die Urethandosen dürften, wenn Schlüsse gezogen werden sollten, nicht über 0,5 pro kg Körpergicht gewählt werden, da etwas höhere Mengen schon an und für sich leichte narkotische Erscheinungen, wenn auch keine richtige Narkose, hervorrufen. Bei den Kombinationen von Cocain mit Morphium ist natürlich die stark reflexsteigernde Morphiumwirkung nicht ausser Acht zu lassen. Dies täuscht hie und da über das Vorhandensein einer wirklichen Narkose



hinweg. Im grossen und ganzen war die Steigerung der narkotischen Wirkung keine sehr erhebliche. Es zeigte sich nur, dass das an und für sich zentralerregende Cocain in Kombination mit einem Narkoticum im allgemeinen die lähmende Wirkung vermehrt. Dies stimmt mit den in der Einleitung gemachten Angaben recht gut überein. Die Frage, ob Potenzierungs- oder Additionswirkung vorliegt, ist in einem solchen Fall eigentlich kaum aufzuwerfen. Das Cocain narkotisiert an und für sich nicht. Es ist daher eine mathematische Berechnung der Narkosesteigerung durch Cocainzusatz kaum zu geben. Immerhin müsste man eher von einer Potenzierung als von einer Addition reden, gerade weil das Cocain an und für sich gar keine narkotische Kraft hat.

Versuch 1.

Cocain 0,025 pro kg Körpergewicht.
Urethan 0,5 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 1800 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 4,5 ccm } zusammen
Urethanlösg. 10 proz. = 9,0 „ } injiziert.

4^{55} Injektion (subkutan).
5^{25} Kaninchen reagiert nur träge auf äussere Reize (Nadelstiche). Bewegt sich schwerfällig.
5^{50} Reagiert garnicht auf Nadelstiche. Hinterhand gelähmt.
6^{12} Kaninchen beginnt sich wieder zu bewegen. Reagiert nicht auf Nadelstiche.
6^{20} Beginnt im Käfig umherzukriechen. Reagiert nicht auf Nadelstiche.
6^{25} Reagiert wieder schwach auf Nadelstiche.
6^{28} Kaninchen bewegt die hinteren Extremitäten wieder, fällt aber beim Fortkriechen mehrmals um.
6^{40} Kaninchen ist ziemlich lebhaft geworden, fällt aber infolge Schwäche der Hinterhand beim Herumkriechen auf die Seite. Reagiert deutlich auf Nadelstiche.

Versuch 2.

Cocain 0,025 pro kg Körpergewicht.
Urethan 0,5 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 1750 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 4,475 ccm } zusamm.
Urethanlösg. 10 proz. = 8,75 „ } injiziert.

4^{15} Injektion.
5^{03} Leichte Schwäche der Hinterhand. Kaninchen bewegt sich schwerfällig auf Antrieb.
5^{09} Kaninchen bewegt sich wieder lebhaft spontan.

Versuch 3.

Cocain 0,05 pro kg Körpergewicht.
Urethan 0,5 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 2600 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 13 ccm } zusammen
Urethanlösg. 10 proz. = 13 „ } injiziert.

4^{38} Injektion.
5^{00} Keine Wirkung.
5^{25} Keine Wirkung.
5^{36} Geringe Schwäche der Hinterhand.
5^{40} Kaninchen lässt sich auf die Seite legen und bleibt in dieser Lage.
5^{50} Kaninchen wird wieder lebhafter und bewegt sich spontan; immer noch geringe Schwäche der Hinterhand.

Versuch 4.

Cocain 0,025 pro kg Körpergewicht.
Urethan 0,75 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 2600 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 6,5 ccm } zusamm.
Urethanlösg. 10 proz. = 19,5 „ } injiziert.

3^{00} Injektion.
4^{00} Kaninchen lässt sich auf die Seite legen und bleibt etwa 2 Minuten in dieser Lage. Reagiert etwas weniger auf Nadelstiche als normal. Hinterhand leicht gelähmt.
4^{40} Kaninchen lässt sich noch auf die Seite legen. Bewegt sich spontan wieder lebhafter. Reagiert wieder gut auf Nadelstiche.
5^{10} Erholung.

Versuch 5.

Cocain 0,06 pro kg Körpergewicht.
Urethan 0,5 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 2150 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 12,9 ccm } zusamm.
Urethanlösg. 10 proz. = 10,75 „ } injiziert.

3^{40} Injektion.
4^{30} Kaninchen bewegt sich spontan schwerfällig, lässt sich auf die Seite legen und bleibt etwa 1 Min. in dieser Lage. Reagiert auf Nadelstiche schwächer als normal.
4^{45} Kaninchen bewegt sich spontan wieder lebhafter. Reagiert wieder gut auf Nadelstiche.
5^{00} Erholung.

Versuch 6.

Cocain 0,075 pro kg Körpergewicht.
Urethan 0,5 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 1700 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 12,75 ccm } zusamm.
Urethanlösg. 10 proz. = 8,5 „ } injiziert.

4^{55} Injektion.
5^{05} Kaninchen bewegt sich spontan nicht mehr, auf Antrieb schwerfällig.



5^{07} Kaninchen legt sich auf die Seite und streckt alle 4 Extremitäten von sich. Reagiert nur sehr schwach auf Nadelstiche.
5^{15} Behält obige Lage bei. Führt starke Kaubewegungen aus.
5^{20} Kaubewegungen dauern fort. Zuckende Bewegungen mit der Vorderhand. Reagiert nur schwach auf starke Nadelstiche.
5^{28} Kaninchen macht Versuche sich zu erheben. Kaubewegungen und Zuckungen haben aufgehört. Reagiert etwas stärker auf Nadelstiche, bleibt aber noch mit ausgestreckten Extremitäten auf der Seite liegen.
5^{38} Kaninchen hat sich mit der Vorderhand wieder in die normale Lage erhoben. Der Hinterleib bleibt noch auf der Seite liegen. Das Tier reagiert gut auf Nadelstiche.
5^{42} Kaninchen hat sich vollständig in die normale Lage erhoben und kriecht schwerfällig umher.
6^{10} Erholung.
(Die Sensibilität war während des ganzen Versuches nie vollständig erloschen.)

Versuch 7.

Urethan 0,75 pro kg Körpergewicht.
Gewicht des Kaninchens 2600 g.
Urethanlösung 10 proz. = 19,5 ccm.
5^{05} Injektion.
5^{30} Kaninchen reagiert schwächer auf Nadelstiche als normal. Bewegt sich schwerfällig, lässt sich ganz kurze Zeit auf die Seite legen.
5^{40} Fällt beim Herumkriechen auf die Seite. Reagiert schwach auf Nadelstiche.
5^{55} Kaninchen fällt bei geringer Bewegung auf die Seite und bleibt liegen. Reagiert sehr schwach auf Nadelstiche.
5^{58} Kaninchen liegt vollständig schlaff auf der Seite. Reagiert nicht auf Nadelstiche.
6^{20} Kaninchen hat sich mit der Vorderhand wieder erhoben, fällt aber nach etwa 1 Minute wieder auf die Seite.
6^{30} Macht wieder Versuche sich zu erheben. Reagiert schwach auf Nadelstiche.
Erholung nach 16 Stunden.

Versuch 8.

Urethan 0,5 pro kg Körpergewicht.
Gewicht des Kaninchens 2150 g.
Urethanlösung 10 proz. = 10,75 ccm.
5^{10} Injektion.
5^{40} Kaninchen reagiert normal auf Nadelstiche und bewegt sich normal.
5^{50} Kaninchen bewegt sich etwas weniger als gewöhnlich. Sonst normal.
Erholung.

Versuch 9.

Cocain 0,075 pro kg Körpergewicht.
Gewicht des Kaninchens 1700 g.
Cocainlösung 1 proz. = 12,75 ccm.
5^{15} Injektion.
5^{31} Kaninchen bewegt sich auf Antrieb schwerfällig.
5^{33} Kaninchen macht krampfhafte Bewegungen mit den Extremitäten. Legt sich auf die Seite. Bewegungen dauern während 1/2 Minute in verstärkter Weise fort. Bei Nadelstichen treten sogleich starke krampfartige Bewegungen auf.
5^{45} Krämpfe dauern an.
5^{52} Krämpfe haben aufgehört. Kaninchen hat wieder die normale Lage angenommen.
6^{05} Erholung.

Versuch 10.

Cocain 0,05 pro kg Körpergewicht.
Urethan 0,75 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 1800 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 9 ccm } zusamm.
Urethanlösg. 10 proz. = 13,5 „ } injiziert.
4^{30} Injektion.
4^{55} Kaninchen bewegt sich etwas schwerfälliger. Reagiert gut auf Nadelstiche.
5^{25} Fällt beim Umherkriechen mit der Hinterhand auf die Seite. Reagiert auf Nadelstiche.
5^{40} Kaninchen bewegt sich wieder lebhafter. Hinterhand noch geschwächt. Reagiert wieder normal auf Nadelstiche.
5^{50} Erholung.

Versuch 11.

Cocain 0,075 pro kg Körpergewicht.
Urethan 0,75 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 2150 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 16,125 ccm } zus.
Urethanlösg. 10 proz. = 16,125 ccm } injiziert
5^{08} Injektion.
5^{30} Kaninchen fällt plötzlich um. Tonische Krämpfe des ganzen Körpers treten auf. Kopf stark nach hinten gebeugt. Extremitäten gestreckt. Reagiert nicht auf Nadelstiche. Atmung ausserordentlich langsam und krampfhaft.
5^{32} Atmung wird plötzlich sehr rasch. Einige chronische Zuckungen der Extremitäten treten auf.
5^{40} Kaninchen hat den Kopf ein bischen gehoben. Uebriger Zustand gleich.
5^{47} Kaninchen hat sich mit dem Vorderkörper erhoben. Atmung normal. Reagiert nicht auf Nadelstiche. Hinterhand sowohl sensibel wie motorisch noch vollständig gelähmt.
5^{56} Kaninchen legt sich wieder auf die Seite. Reagiert nicht auf Nadelstiche.
6^{02} Klonische Zuckungen der Vorderhand.
6^{06} Reagiert wieder schwach auf Nadelstiche und Kneifen der Extremitäten. Bleibt auf der Seite liegen.
6^{25} Reagiert nicht auf Nadelstiche.
9^{00} Kaninchen hat den Kopf erhoben. Bewegt sich sonst aber nicht.
Erholung nach etwa 12 Stunden.



Versuch 12.

Cocain 0,1 pro kg Körpergewicht.
Gewicht des Kaninchens 2000 g.
Cocainlösung 1 proz. = 20 ccm.

4^{55} Injektion.
5^{04} Starke tonische Streckkrämpfe treten auf. Kaninchen legt sich auf die Seite. Reagiert stark auf Nadelstiche.
5^{25} Liegt platt auf der Seite. Reagiert nicht auf Nadelstiche. Atmung sehr beschleunigt. Schäumt aus dem Maul. Führt etwa 4—5 mal in der Minute krampfartige Zuckungen mit den Extremitäten aus. In der Zwischenzeit sind die Extremitäten schlaff.
5^{35} Atmung wird unregelmässig, Röcheln. Die spontanen Zuckungen der Extremitäten dauern weiter.
5^{45} Atmung wird unregelmässig und bedeutend langsamer.
5^{54} Muskeltonus des ganzen Körpers vollständig geschwunden. Von Zeit zu Zeit unkoordinierte Bewegungen der Extremitäten.
6^{01} Muskeltonus wieder schwach vorhanden. Reagiert schwach auf Nadelstiche.
6^{07} Kaninchen macht Versuche den Kopf zu heben, fällt aber immer wieder auf die Seite.
6^{25} Liegt noch auf der Seite. Reagiert stärker auf Nadelstiche. Zieht beim Kneifen der Hinterhand dieselbe rasch an sich. Atmung wieder regelmässig und langsam.
6^{29} Kaninchen hat sich plötzlich erhoben und bleibt in dieser Lage. Extremitäten nach den Seiten ausgestreckt. Reagiert gut auf Nadelstiche.
6^{40} Hat die Hinterhand etwas an sich gezogen.
Erholung nach etwa $1^1/_2$ Stunden.

Versuch 13.

Cocain 0,1 pro kg Körpergewicht.
Urethan 0,25 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 1750 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 17,5 ccm } zusamm.
Urethanlösg. 10 proz. = 4,25 „ } injiziert.

5^{08} Injektion.
5^{17} Streckkrampf der Hinterhand. Reagiert stark auf Nadelstiche (krampfhafte Bewegungen).
5^{30} Kaninchen legt sich ganz auf die Seite. Streckkrämpfe der Vorder- und Hinterhand. Reagiert mit krampfartigen Zuckungen stark auf Nadelstiche.
5^{35} Extremitäten bleiben krampfhaft gestreckt.
5^{45} Kaninchen hat sich mit der Vorderhand aufgerichtet. Reagiert sehr stark auf Nadelstiche.
5^{47} Kaninchen hat sich ganz aufgerichtet und kriecht langsam umher ohne umzufallen.
5^{55} Kaninchen bewegt sich lebhaft im Käfig.
Erholung.

Versuch 14.

Cocain 0,01 pro kg Körpergewicht.
Urethan 0,8 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 2040 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 2,04 ccm } zusamm.
Urethanlösg. 10 proz. = 16,32 „ } injiziert.

4^{36} Injektion.
4^{55} Kaninchen nimmt eine etwas schwerfälligere Lage an und bewegt sich weniger wie normal. Reagiert gut auf Nadelstiche.
5^{10} Kaninchen bewegt sich wieder normal.
Erholung.

Versuch 15.

Cocain 0,05 pro kg Körpergewicht.
Morphium 0,01 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 1600 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 8 ccm } zusamm.
Morphiumlösg. 3 proz. = 0,53 „ } injiziert.

5^{05} Injektion.
5^{10} Kaninchen bewegt sich lebhaft im Käfig.
5^{20} Kaninchen streckt die Extremitäten von sich und kriecht schwerfällig umher. Reagiert gut auf Nadelstiche.
5^{40} Kaninchen hat die Hinterhand wieder etwas mehr angezogen und bewegt sich weniger schwerfällig. Reagiert stark auf Nadelstiche und weicht zurück, sobald man sich ihm nähert.
5^{55} Kaninchen bewegt sich wieder in normaler Weise. Reagiert normal auf Nadelstiche.
Erholung.

Versuch 16.

Cocain 0,1 pro kg Körpergewicht.
Morphium 0,01 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 2100 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 21 ccm } zusamm.
Morphiumlösg. 10 proz. = 2,1 „ } injiziert.

5^{15} Injektion.
5^{28} Kaninchen legt sich plötzlich auf die Seite. Streckt alle 4 Extremitäten von sich. Bulbi treten sehr stark hervor. Kopf ist maximal nach rückwärts gebeugt. Das Tier reagiert gut auf Nadelstiche.
5^{50} Liegt mit ausgestreckten Extremitäten ruhig auf der Seite. Atmung in geringem Grade unregelmässig. Das Tier reagiert sehr schwach auf Nadelstiche.
6^{23} Kaninchen hat sich mit der Vorderhand aufgerichtet. Reagiert wieder besser auf Nadelstiche.
Exophthalmus zurückgegangen.
6^{30} Kaninchen hat sich wieder ganz in seine normale Lage erhoben, bewegt sich aber noch etwas schwerfällig.
Erholung.

Versuch 17.

Cocain 0,05 pro kg Körpergewicht.
Morphium 0,02 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 1800 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 9 ccm } zusamm.
Morphiumlösg. 1 proz. = 3,6 „ } injiziert.

5[12] Injektion.
5[21] Kaninchen fällt nach kurzer Zeit auf die Seite und streckt die Extremitäten von sich. Reagiert sehr stark auf Nadelstiche.
5[30] Kaninchen liegt mit ausgestreckten Extremitäten auf der Seite. Reagiert schon auf blosse Berührung mit starken krampfartigen Zuckungen.
5[45] Reagiert sehr stark auf Berührungen und Nadelstiche. Uebriger Zustand gleich.
5[55] Reagiert etwas weniger stark auf Nadelstiche. Atmung setzt zeitweise aus.
6[10] Kaninchen hat sich mit der Vorderhand erhoben. Uebriger Zustand gleich.
6[21] Kaninchen hat sich plötzlich wieder aufgerichtet. Reagiert normal. Erholung.

Versuch 18.

Cocain 0,05 pro kg Körpergewicht.
Morphium 0,03 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 1400 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 7 ccm } zusamm.
Morphiumlösg. 1 proz. = 4,2 „ } injiziert.
4[20] Injektion.
5[40] Kaninchen zeigt vermehrten Bewegungstrieb. Reagiert stark auf Nadelstiche und weicht beim Nahen mit der Hand furchtsam zurück.
6 Kaninchen bewegt sich fortwährend im Käfig umher und ist äusserst furchtsam. Reagiert stark auf Nadelstiche.
6[25] Kaninchen bewegt sich wieder normal und reagiert normal auf Nadelstiche. Erholung.

Versuch 19.

Cocain 0,05 pro kg Körpergewicht.
Morphium 0,03 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 1800 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 9 ccm } zusamm.
Morphiumlösg. 1 proz. = 5,4 „ } injiziert.
5[47] Injektion.
5[58] Kaninchen bewegt sich zuerst lebhaft im Käfig umher, wird plötzlich ruhig und bleibt mit gespreizten vorderen Extremitäten still sitzen. Reagiert aber stark auf Nadelstiche.
6[05] Kaninchen hat sich leicht auf die Seite gelegt. Reagiert stark auf Nadelstiche.
6[20] Kaninchen hat sich wieder ganz aufgerichtet und bewegt sich im Käfig umher. Reagiert gut auf Nadelstiche. Erholung.

Versuch 20.

Cocain 0,05 pro kg Körpergewicht.
Morphium 0,02 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 1950 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 9,75 ccm } zusamm.
Morphiumlösg. 1 proz. = 3,9 „ } injiziert.
4[20] Injektion.
4[25] Kaninchen bewegt sich unruhig hin und her.
4[30] Kainchen senkt den Kopf und legt sich mit der Hinterhand auf die Seite. Reagiert gut auf Nadelstiche.
4[32] Kaninchen hat sich etwas erhoben und macht einige schwerfällige Bewegungen.
4[36] Kaninchen legt sich plötzlich ganz auf die Seite und streckt alle 4 Extremitäten von sich. Reagiert stark auf Nadelstiche.
4[50] Reagiert sehr stark auf Nadelstiche. Behält obige Lage bei.
4[55] Kaninchen sucht sich mit der Vorderhand aufzurichten.
4[57] Kaninchen hat sich plötzlich wieder in seine normale Lage erhoben. Reagiert stark auf Nadelstiche. Bewegt sich aber noch schwerfällig.
5[30] Bewegt sich wieder normal. Erholung.

Versuch 21.

Cocain 0,05 pro kg Körpergewicht.
Morphium 0,04 „ „ „
Gewicht des Kaninchens 2200 g.
Cocainlösg. 1 proz. = 11 ccm } zusamm.
Morphiumlösg. 1 proz. = 8,8 „ } injiziert.
4[31] Injektion.
4[42] Kaninchen hat sich plötzlich auf die Seite gelegt und streckt alle 4 Extremitäten von sich. Reagiert gut auf Nadelstiche. Augen treten stark hervor.
4[48] In der Hinterhand treten einige Sekunden anhaltende klonische Zuckungen auf. Reagiert schwächer auf Nadelstiche. Behält im Uebrigen obige Lage bei.
5[15] Kaninchen macht hier und da einige krampfartige Bewegungen mit den Extremitäten. Reagiert etwas stärker auf Nadelstiche. Behält im übrigen obige Lage bei.
5[19] Kaninchen hat sich mit einem Ruck erhoben. Macht einige taumelnde Bewegungen und hält sich dann in der normalen Lage mit noch etwas gespreizten Extremitäten.
5[40] Kaninchen behält seine normale Lage bei. Reagiert wieder gut auf Nadelstiche. Erholung.

In einer zweiten Untersuchungsreihe haben wir, wie schon in der Einleitung kurz erwähnt wurde, verschiedene Lokalanästhetica unter sich kombiniert und ihre insensibilisierende Wirkung untersucht. Als Substanzen für diesen Zweck wählten wir die folgenden: 1. Cocain, 2. Tropacocain, 3. Eucain, 4. Stovain, 5. Novocain.

Das Tropacocain ist bekanntlich das Alkaloid des nach Java ver-



pflanzten Cocastrauches. Es hat immerhin eine von dem Cocain selbst ziemlich abweichende chemische Konstitution; das Eucain ist im grossen und ganzen als ein nach der Cocainformel künstlich konstruiertes Präparat zu betrachten. Das Stovain und das Novocain dagegen weichen nach ihrer chemischen Konstitution sehr stark von den andern genannten Präparaten ab und sind auch unter sich verschieden. Ich lasse hier zuerst eine Zusammenstellung der Versuche folgen.

Versuche 22—36.

Nachstehende Versuche wurden an einer Person nach der von Schleich angegebenen, von H. Braun und Heinze zur vergleichenden experimentellen Verwertung weiter ausgebauten und präcisierten Quaddelmethode ausgeführt.

Besonderes Gewicht wurde darauf gelegt, die verwendeten 1 prom. Lösungen durch entsprechenden Kochsalzzusatz mit der menschlichen Gewebsflüssigkeit möglichst isotonisch zu machen, um die reine spezifisch anästhesierende Wirkung der betreffenden Narcotica beobachten zu können, da bekanntermassen schon die Existenz osmotischer Spannungsdifferenzen zwischen Gewebsflüssigkeit und injizierter Lösung allein im Stande ist, die Sensibilität aufzuheben.

Zur Erzeugung der Quaddeln wurde je 1 ccm der 1 prom. Lösungen oder Lösungsgemische direkt in die Haut der Vorderarme injiziert und vermittelst einer Nadel die Dauer der vollständigen Anästhesie bestimmt. Auf diese Weise wurden immer mehrere fast zu gleicher Zeit erzeugte Quaddeln mit einander verglichen.

Die in der nebenstehenden Tabelle angegebenen Zahlen für die Dauer der Anästhesie sind durchwegs Mittelwerte aus mehreren Versuchen.

Wir sehen aus diesen Versuchen, dass durch Kombination von zwei verschiedenen Lokalanästhetica im allgemeinen keine Zunahme der Wirkung, häufig sogar eine mehr oder weniger geringfügige Abnahme zu stande kommt. Die Abnahme war nur in einem Fall eine ziemlich beträchtliche. In den meisten Fällen ist sie so gering, dass man nichts Wesentliches aus ihr schliessen könnte. Immerhin möchten wir doch bemerken, dass sie fast in jedem Fall zu beobachten ist und das lässt doch wieder der Vermutung Raum, dass sie nicht als eine Zufälligkeit betrachtet werden darf. Jedenfalls fanden wir niemals eine Potenzierung des Effektes durch Kombination, die kleinen Steigerungen, die in Nr. 27 und 35 zu beobachten waren, fallen nicht in Betracht. Wir würden daraus, gestützt auf die Hypothese Bürgi's, schliessen, dass die von uns untersuchten Lokalanästhetica, die ziemlich identische lokale Wirkungen haben, gleiche pharmakologische Angriffspunkte besitzen.

Wir würden also das, was wir in der Einleitung vermuteten, durch unsere Untersuchungen bestätigt haben. Wenn wir auf die fast konstant zu beobachtende Abnahme der Wirkung überhaupt Gewicht legen wollen, so würden wir wohl am besten für ihre Erklärung die Untersuchungen von Gros zuziehen. Nach diesen ausserordentlich interessanten Versuchen



Versuche 22—36.

Nummer	Injektionsmittel in 1 ‰ Lösungen	Dauer der Anästhesie in Minuten	Bemerkungen	
22	Cocainlösung 1 ccm	12	Quaddel ohne Reizerscheinungen	
23	Tropacocainlösung 1 ccm	7	Quaddel leicht gerötet	
24	β Eucainlösung 1 ccm	12	Quaddel nicht gerötet	
25	Stovainlösung 1 ccm	7	do.	
26	Novocainlösung 1 ccm	7	do.	
27	Cocainlösung 0,5 ccm Tropacocainlösung 0,5 ccm	11	do.	keine Steigerung
28	Cocainlösung 0,5 ccm β Eucainlösung 0,5 ccm	7	do.	keine Abnahme
29	Cocainlösung 0,5 ccm Stovainlösung 0,5 ccm	5	do.	Abnahme
30	Cocainlösung 0,5 ccm Novocainlösung 0,5 ccm	6	do.	do.
31	Tropacocainlösung 0,5 ccm β Eucainlösung 0,5 ccm	6	do.	do.
32	Tropacocainlösung 0,5 ccm Stovainlösung 0,5 ccm	7	Injektion schmerzhaft. Addition	
33	Tropacocainlösung 0,5 ccm Novocainlösung 0,5 ccm	6	Quaddel ohne Reizersch.	min. Abnahme.
34	β Eucainlösung 0,5 ccm Stovainlösung 0,5 ccm	8	do.	Abnahme
35	β Eucainlösung 0,5 ccm Novocainlösung 0,5 ccm	11	do.	keine Steigerung
36	Stovocainlösung 0,5 ccm Novocainlösung 0,5 ccm	6	do.	min. Abnahme.

hängt die Wirksamkeit einzig und allein von dem aus seiner Salzverbindung dissoziierten Alkaloid-Ion ab. Es ist nun anzunehmen, dass der Dissoziationsgrad bei den von mir verwandten Kombinationen abnimmt, da alle verwendeten Mittel das gleiche Säureion (HCl) besitzen. Wir hätten also hier einen Fall von Abnahme der Wirkung durch Kombination[1]) vor uns wie er von Bürgi und seinen Schülern und von Führer schon oft beobachtet wurde. Besondere praktische Bedeutung hat die nachgewiesene Verminderung des Effektes wegen ihrer Geringfügigkeit nicht.

Meine Resultate lauten zusammengefasst:

1. Ein kleiner Cocainzusatz erhöht die narkotische Kraft eines Narkoticums der Fettreihe (Urethan) und der Opiumreihe (Morphium).

2. Kombinationen zweier verschiedener Lokalanästhetica ergeben im allgemeinen keine Steigerung der lokalästhesierenden Wirkung. Gewöhnlich konstatiert man sogar eine geringe Abnahme, die vielleicht auf Verminderung des Dissoziationsgrades zurückgeführt werden kann.

1) Gros, Ueber Narkotica und Lokalanästhetica. Archiv für exp. Pathol. und Pharmakol. Bd. 62, 63 u. 64.



Die zum Teil von den meinen etwas abweichenden Resultate, die v. Issekutz[1]), M. Kochmann[2]) und Leo Zorn[3]) erhalten haben, sind in ihrer allgemeinen Bedeutung und in ihren Beziehungen zu meinen Untersuchungen schon früher von Bürgi[4]) besprochen worden. Es liegt kein Grund vor, hier genauer auf sie einzugehen. Die wichtigsten Resultate meiner Arbeit, die lange vor den genannten Publikationen fertig war, sind von Bürgi schon oft erwähnt worden.

---

1) v. Issekutz, Ueber den Synergismus der Lokalanästhetica. Pflüger's Arch. Bd. 145. S. 448.

2) M. Kochmann, Ueber die Kombination von Arzneimitteln. Deutsche med. Wochenschr. 1912. S. 1589.

3) Leo Zorn, Kombination der Lokalanästhetica. Diese Zeitschr. Bd. 12. S. 529.

4) E. Bürgi, Ueber wirkungspotenzierende Momente in Arzneigemischen. Mediz. Klinik. 1912. No. 50 u. 51.

XXXIII.

Aus dem pharmakologischen und medizinisch-chemischen Institut der Universität Bern (Direktor: Prof. Dr. Emil Bürgi).

Ueber die narkotischen Wirkungen verschiedener Hyoscyamuspräparate.

Von

Mindlja Kalichmann aus Uman.

Die narkotischen Wirkungen der Nachtschattengewächse, die den alten Aerzten wohl bekannt waren, sind erst in neuester Zeit von Bürgi und seinen Schülern wiederum untersucht worden. Eine lange Zeit hindurch glaubte man an die narkotisierende Kraft dieser Pflanzen nicht mehr. Die Untersuchung der aus ihnen dargestellten reinen Alkaloide hatte allerdings zu der Feststellung verschiedener bedeutsamer Wirkungen auf den Tierkörper geführt. Man hat dieselben in centrale und in periphere einteilen können, aber wenn einerseits die peripheren Wirkungen im grossen und ganzen als lähmende für das autonome Nervensystem bezeichnet werden müssen, konnte man andererseits die zentralen in der Hauptsache erregende nennen. Viele Wirkungen, die man früher als zentrallähmende angesehen hat, entpuppten sich als periphere. Die verschiedenen Alkaloide der Solanaceen schienen im grossen und ganzen die gleichen pharmakologischen Eigenschaften zu besitzen. Auffallend war immerhin das Verhalten des Scopolamins, das neben den gewöhnlichen Wirkungen der Tropeine auch noch einen starklähmenden Einfluss auf das Gehirn ausübt. Agnes Berner[1]), die zuerst auf dem pharmakologischen Institute Berns die narkotischen Eigenschaften der Solanaceen einer neuen Untersuchung von einem ganz anderen Gesichtspunkte aus unterzog, hat diese Verhältnisse in der Einleitung ihrer Arbeit eingehender auseinandergesetzt, so dass ich mich, was das Historische der Frage betrifft, auf die gemachten Bemerkungen beschränken darf. Zusammenfassend können wir vielleicht sagen: Da die Nachtschattengewächse ausserordentlich viele und verschiedenartige Wirkungen auf den menschlichen und tierischen Organismus ausüben, war die Entscheidung, ob sie wirkliche narkotische Eigenschaften wesentlicher Art besitzen, nach den bisherigen Methoden nicht zu treffen. Als einzige Ausnahme mag das Scopolamin gelten, dessen narkotische Kraft in der immer noch viel geübten Scopolamin-Morphium-Narkose, sowie in der Scopolamin-Pantopon-Narkose und in den anderen von Bürgi angegebenen Kombinationen deutlich zutage tritt. Bürgi hat zu einer weiteren Ermittlung der zentrallähmenden Eigenschaften dieser Substanzen seine Kombinationsmethoden anwenden lassen. Seinen früheren Resultaten nach konnte

1) Agnes Berner, Versuche über die narkotischen Eigenschaften der Solanaceen. Diese Zeitschr. Bd. 9. S. 571.



man nämlich hoffen, die narkotischen Wirkungen einer Substanz, die sich ihrer sonstigen Eigenschaften wegen verborgen halten, durch gleichzeitige Einfuhr eines wirklichen Narkoticum ans Licht zu fördern. Das beste Beispiel für diese Tatsache bildet eigentlich die durch Schneiderlin in die Praxis eingeführte Scopolamin-Morphium-Narkose, und ganz besonders klar erblickt man diese eigentümlichen Verhältnisse, wenn man diese Arzneikombination beim Kaninchen studiert[1]). Das Kaninchen ist an und für sich gegen Scopolamin fast unempfindlich. Dennoch kann man die potenzierende Wirkung des Scopolamins für Morphium so wie für alle anderen Narkotica mit Leichtigkeit nachweisen. Man kann dies nicht nur, weil sich diese Substanz mit anderen Narkoticis zusammengegeben in ihrer Wirkung potenziert, sondern auch deshalb, weil, wie ebenfalls Bürgi gezeigt hat, unter Umständen eine ganz minimal kleine Menge des einen Narkoticums genügt, um eine nicht ganz wirksame Menge eines anderen Narkoticums wirksam zu machen. Wir wollen diesen letzten Fall noch etwas näher ausführen, weil er vielleicht für unsere Untersuchungen von Bedeutung ist. Bürgi und seine Schüler haben, genauer gesagt, das folgende gefunden: Stellt man von irgendeinem Narkoticum die minimal-narkotisierende Dosis fest, die wir hier x nennen wollen, und geht man nun mit dieser Dosis auf etwa $^{3}/_{5}$ oder $^{2}/_{3}$ x herunter, so genügt von einem anderen Narkoticum eine ausserordentlich kleine Menge, z. B. $^{1}/_{50}$. y (y gleich minimal narkotisierende Dosis für dieses zweite Narkoticum) um diese $^{2}/_{3}$ oder $^{3}/_{5}$ x zu einer narkotisierenden Dose zu machen, also sie, wie sich Bürgi ausdrückt, zu komplettieren. Aus diesen Gründen ist es unter Umständen möglich, vermittelst der Kombinationsmethode eine in einer Substanz schlummernde narkotische Kraft, die man sonst nicht bestimmt nachweisen kann, sichtbar zu machen. Nehmen wir gerade den Fall, der uns hier im speziellen interessisrt, und setzen wir voraus, dass irgendeinem Nachtschattengewächs narkotische Eigenschaften innewohnen. Wenn man die Droge für sich allein gibt, so kommt man niemals zur Beobachtung einer wirklichen Narkose, denn je höher man die Dosen wählt, desto stärker treten auch die anderen Wirkungen derselben in den Vordergrund, und sie führen schliesslich zum Tode des Versuchstieres, ohne dass eine eigentliche Narkose zur Beobachtung gekommen wäre. Nimmt man aber ein wirkliches Narkoticum in den richtigen Dosen, die man sich nach den oben gegebenen Auseinandersetzungen nun leicht vorstellen kann und fügt die zu untersuchende Droge aus der Gruppe der Nachtschattengewächse zu, so werden die narkotischen Eigenschaften der letzteren sowie des eigentlichen Narkoticums potenziert, während die anderen Wirkungen der zu untersuchenden Pflanze in den Hintergrund treten. An der Verstärkung der Narkose kann man dann also auf die narkotischen Eigenschaften der untersuchten Droge schliessen. Diese Methode hat sich auf dem pharmakologischen Laboratorium Berns schon lange bewährt, und Agnes Berner hat sie speziell für die Untersuchungen der

1) Siehe hierüber namentlich: Hauhold, Ueber die Beeinflussung von Narkoticis durch Scopolamin. Diese Zeitschr. Bd. 7.

Solanaceen zum ersten Male daselbst verwendet. Sie kombinierte Tinctura Belladonnae mit Morphium, Extractum fluid. Belladonnae mit Morphium und Extractum Hyoscyami mit Morphium und mit Urethan. Die Zusammenfassung ihrer Resultate lautete: Tinctura Belladonnae und Extractum fluidum Belladonnae verstärken die narkotische Wirkung des Morphiums deutlich, aber nur in geringem Grade. Etxractum Hyoscyami steigert die narkotische Wirkung des Morphiums und des Urethans erheblich. Aus dieser Zusammenstellung geht in erster Linie hervor, dass den untersuchten galenischen Präparaten aus der Gruppe der Solanaceen wirklich narkotische Eigenschaften innewohnen, ferner dass die untersuchten Präparate diese Eigenschaften in sehr verschiedenem Grade besitzen. Agnes Berner machte bereits auf das Vorhandensein von Scopolamin in den genannten Drogen aufmerksam. Ihren Ueberlegungen nach kann aber diese Menge Scopolamin nicht genügen, um die narkotische Wirkung der untersuchten Substanzen vollständig zu erklären. Dazu ist sie zu geringfügig. Man muss also annehmen, dass entweder die Summe aller Alkaloide in den betreffenden galenischen Präparaten einen stärkeren narkotischen Effekt ausübt oder aber, dass ausser diesen Körpern noch andere unbekannte narkotische Substanzen in den Solanaceen vorhanden sind. Das erstere ist jedenfalls sehr unwahrscheinlich[1]). Agnes Berner ist in ihren Versuchen dem im pharmakologischen Institute Berns üblichen Plane gefolgt. Sie stellte zuerst die minimal-narkotisierende Dosis des bekannten Narkoticums fest, dann untersuchte sie die Wirkung des galenischen Präparates, um zu wissen, was für Dosen etwa verwendet werden dürften. Hierauf gab sie die beiden Substanzen gemeinsam und stellte dann wiederum die minimal-narkotisierende Dosis des Gemisches fest unter Berücksichtigung der Narkosedauer. Die positiven Resultate ihrer Versuche sind ausserordentlich interessant und beweisen jedenfalls bereits die narkotische Kraft verschiedener galenischer Präparate aus den Nachtschattengewächsen. Um so wichtiger war es, auf dem Gebiete, das man zu erforschen angefangen hatte, weitere Nachsuchungen anzustellen, und ich habe nun von denselben Gesichtspunkten ausgehend und mit der gleichen Versuchsanordnung andere Präparate der Solanaceengruppe nach dieser Richtung hin untersucht, nämlich Extractum Hyoscyami nigri fluidum und Extractum Hyoscyami mutici fluidum. Beide Extrakte wurden mir von der Firma Hoffmann-La Roche gütigst zur Verfügung gestellt. Das letztere Extrakt hat einen ausserordentlich hohen Alkaloidgehalt und schien daher für eine solche Untersuchung besonders zweckmässig.

I. Reihe. **Methan + Hyoscyamus mutici einmal auch Hyosc. mutici + Morphium als Fluidextrakt, beides subcutan.**

Versuch 1. Kaninchen, 1800 g schwer, erhält 0,5 Urethan und 1,0 Extractum Hyoscyami mut. fl. Beides pro Kilogramm Körpergewicht. Beobachtet wurde ein Betäubungszustand.

1) Bis dahin unveröffentlichte Untersuchungen auf dem Berner pharmakologischen Institut haben ausserdem gezeigt, dass die Kombination von Tropeinen unter sich zu keiner Potenzierungswirkung führt (neuer Beleg für die Regel von Bürgi).





Versuch 2. 3 ccm des gleichen Hyoscyamus-Extraktes pro kg Körpergewicht. Kein Urethan. Keine Narkose, keine wesentlichen Erscheinungen.

Versuch 3. 0,5 Urethan und 1,0 Extractum Hyoscyami pro kg Körpergewicht. Keine Erscheinungen.

Versuch 4. 0,5 Urethan und 3,0 Extractum Hyoscyami mut. pro kg Körpergewicht. Keine Erscheinungen.

Versuch 5. 0,5 Urethan und 6,0 Extractum Hyoscyami mut. Keine Wirkung.

Versuch 6. 0,5 Urethan und 10,0 Extractum Hyoscyami mut. Keine Wirkung.

Versuch 7. Gleiche Urethan-Dose und 8,0 Extractum Hyoscyami mut. Keine Wirkung.

Versuch 8. Gleiche Urethan-Dose und 10,0 Extractum Hyoscyami mut. Keine Wirkung.

Versuch 9. 0,01 Morphinum hydrochloricum, 10,0 Extractum Hyoscyami mut. Keine Wirkung.

Versuch 10. 0,5 Urethan und 10,0 Extractum Hyoscyami mut. Keine Wirkung.

Wir haben in dieser Versuchsreihe immer von einer bekannten narkotischen Substanz (Urethan oder Morphium) die Hälfte der minimalnarkotisierenden Dosis gewählt und dieser dann verschiedene Quantitäten von Extractum Hyoscami mut. fld. zugesetzt. Wir haben aber niemals, den ersten Fall ausgenommen, in welchem eine leichte Betäubung eintrat, eine narkotische Wirkung konstatieren können. Wir waren über diese Resultate sehr verwundert. Das Extractum Hyoscyami mut., das wir verwendet haben, hatte nach der Bestimmung der Fabrik einen Alkaloidgehalt von 0,31 pCt. Dieser Gehalt muss als ein besonders hoher bezeichnet werden. Nun hatte Fräulein Berner bei Verwendung von 0,5 g Urethan schon mit ungleich kleineren Quantitäten Extractum Hyoscyami Narkose erzielen können, z. B. mit 0,05 Hyoscymus Extrakt. Allerdings ist das von Fräulein Berner verwendete Extractum Hyoscyami ein festes Extrakt, das im Wasser trübe löslich ist und ebenfalls einen Alkaloidgehalt von 0,3 pCt. enthält. Das Extractum Hyoscyami mut. dagegen, das uns die Firma Hoffmann-La Roche zur Verfügung stellte, ist ein Fluid-Extrakt, das aber den gleichen Alkaloidgehalt besitzt. Durch die Arbeit von Agnes Berner ist es jedoch sehr fraglich geworden, ob die narkotischen Eigenschaften wirklich den Alkaloiden zukommen und nicht andern Substanzen, die in dem Nachtschattengewächse vorhanden sind und die vielleicht gar nicht in das Fluid-Extrakt übergehen. Während wir uns diese Ueberlegungen machten, fiel uns auf, dass unweit von der Injektionsstelle bei unsern Versuchstieren regelmässig eine Beule aufzutreten pflegte, welche eine sehr lange Zeit persistierte. Wir schnitten diese Beule auf und konnten konstatieren, das sie nichts anderes enthielt, als das injizierte Hyoscyamus Extrakt, dass sich in eine gallertige Masse umgewandelt hatte. Wir haben dieses Verhalten des Extractum Hyoscyami hierauf extra corpus untersucht und gefunden, dass es mit Kochsalz und mit Alkalien nicht koaguliert, wohl aber mit Serum. Die Beule befand sich niemals direkt an der Injektionsstelle, da das flüssige Extrakt offenbar zuerst vom Rücken des Tieres in die unteren Partien hinunterfloss. Die gallertige Masse charakterisierte sich sowohl nach ihrem Geruch wie auch nach ihrem



Aussehen als das umgewandelte Hyoscyamus-Extrakt; ausserdem wurde diese Tatsache noch durch die genannten Untersuchungen erhärtet. Wir haben später gesehen, dass noch verschiedene andere pflanzliche Extrakte sich bei subkutaner Injektion ähnlich verhalten. Aus diesem Grunde waren wir genötigt, die Injektion intravenös vorzunehmen. Man musste freilich annehmen, dass auch dabei eine Coagulation zustande komme, aber bei langsamer Injektion konnte man doch den Versuch wagen und hoffen, dass der Organismus die Fähigkeit habe, in diesem Fall das Mittel zur Lösung zu bringen. Tatsächlich gelang denn auch diese intravenöse Injektion ohne Schwierigkeiten. Nur mussten wir uns darüber im Klaren sein, dass man mit dieser Methode viel weniger leicht eine Potenzierungswirkung konstatieren konnte als auf eine andere Weise. Ueber diesen Punkt orientieren am besten die Untersuchungen Hammerschmidt's[1]), der die besonderen Verhältnisse der intravenösen Injektion für diesen Fall genauer studiert hat. Hammerschmidt war der Meinung, dass man bei intravenöser Injektion zweier Narkotica weniger auf die Dauer der Narkose aufmerksam sein sollte. Bei unsern Untersuchungen lagen nun freilich die Verhältnisse etwas anders, da ja die eine Substanz, nämlich das Extractum Hyoscyami an und für sich gar keine Narkose macht. Ausserdem hatten wir die Möglichkeit, die eine Substanz, nämlich das Urethan und das Morphium auch subkutan geben zu können, eventuell sogar per os. Hammerschmidt hatte eine intravenöse Urethan-Injektion von 0,05 g pro Kilogramm Körpergewicht beinahe unwirksam gefunden. Aber auch eine Injektion von 0,1 Urethan rief noch keine eigentliche Narkose hervor. Diese Menge wurde zwar von Hammerschmidt als die sogenannte minimal-narkotisierende angesehen. Allein Hammerschmidt hatte noch einen andern Begriff von der minimal-narkotisierenden Menge einer Substanz als er für die späteren Arbeiten der Schüler Bürgi's massgebend war. Er verstand nämlich darunter eine Menge, die überhaupt noch Spuren von einer Lähmung des Zentralnervensystems hervorrufeu konnte, während später aus Gründen, die anderswo genauer angegeben sind, nur diejenigen Mengen als minimal-narkotisierende angenommen werden, welche wirkliche Narkosen hervorrufen. Wir haben in einer zweiten Versuchsreihe das Extractum Hyoscyami mut. mit dem genannten Alkaloidgehalt und das Urethan intravenös injiziert. Diese Versuchsreihe schliesst sechs Versuche in sich (Versuch 11—16).

0,02	Urethan	1,0	Extractum	Hyoscyami	ergaben	intrav.	gegeben	leichte Betäubung
0,05	„	1,0	„	„	„	„	„	„ „
0,05	„	1,5	„	„	„	„	„	„ „
0,05	„	1,0	„	„	„	„	„	„ „
0,1	„	0,8	„	„	„	„	„	„ „
0,15	„	0,8	„	„	„	„	eine etwas stärkere Betäub.	

Aus diesen Resultaten lässt sich wiederum nichts Bestimmtes schliessen, denn eine leichte Betäubung konnte auch durch das Urethan

1) Wilhelm Hammerschmidt, Ueber die Morphium-Chloralhydrat- und die Morphium-Urethan-Narkose bei intravenöser Injektion. Diese Zeitschr. 1910. Bd. 8.



allein ausgeübt werden. Da unser Vorrat an Extractum Hyoscyami mut. damit erschöpft war, mussten wir ein neues Quantum kommen lassen. Dieses neu gelieferte Extrakt, das wir von der gleichen Firma erhielten, hatte einen Alkaloidgehalt von 0,26 pCt., also einen etwas geringeren als das zuerst verwendete. Wir haben auch hier zuerst wiederum die beiden Substanzen, das Urethan und das Extractum Hyoscyami intravenös injiziert.

In Versuch 17 kombinierten wir 0,02 Urethan mit 1,0 Extractum Hyoscyami mut. und erzielten nur eine leichte Betäubung.

In Versuch 18 0,1 Urethan mit 1,0 Extractum Hyoscyami mut. Hierbei trat zum ersten Male eine Narkose ein, welche 5 Minuten lang anhielt. Das Tier lag während dieser Zeit auf der Seite, reagierte nicht auf Nadelstiche und liess sich leicht in alle möglichen Stellungen bringen.

Wir kombinierten dann in Versuch 19 0,15 Urethan mit 0,8 Extractum Hyoscyami mut.

In Versuch 20 0,2 Urethan mit 1,5 Extractum Hyoscyami mut.

In all' diesen Versuchen erhielten wir keine sichern Resultate. Es traten mehr oder weniger starke Betäubungszustände ein. Die Tiere schienen manchmal in den hinteren Extremitäten etwas gelähmt und bewegten sich ungern. Das war aber auch so ziemlich alles, was beobachtet werden konnte, und es schien uns sogar, dass, wenn man bei dieser Versuchsanordnung die Hyoscyamusdosen vermehrte, die Narkose nicht stärker sondern schwächer wurde. Wir werden auf diesen Punkt später in der Allgemeinbesprechung unsererer Resultate noch einmal eintreten. Hie und da freilich hatte es den Anschein, als ob die Tiere ein paar Sekunden vollständig narkotisiert waren, allein diese Erscheinungen waren wegen der ausserordentlich kurzen Zeit nicht gut zu beobachten. Auch hier möchten wir wiederum auf die Untersuchungen Hammerschmidt's hinweisen. Es ist eben ausserordentlich schwer, bei intravenöser Injektion beider Substanzen mit unserer Versuchsanordnung eine potenzierende Wirkung nachweisen zu können.' Wir hätten nun eigentlich gemäss den Angaben Hammerschmidt's anders fortfahren können. Wir hätten nämlich mehr Gewicht auf die Dauer der Narkose legen können. Man hätte dann eine so grosse Urethandosis wählen müssen, dass schon durch sie allein eine langdauernde Narkose zustande gekommen wäre, und man hätte dann feststellen können, ob diese lange Narkosedauer durch eine Injektion von Extractum Hyoscyami mut. verlängert worden wäre. Statt dessen haben wir einen noch sichereren Weg eingeschlagen und haben das Extractum Hyoscyami mut. intravenös, das eigentliche Narkoticum dagegen subkutan gegeben. Auf diese Weise wurden die Schwierigkeiten, welche die intravenöse Injektion für die Beachtung der Kombinationswirkungen gibt, am einfachsten vermieden. Auf dem pharmakologischen Institute Berns wurde durch ausserordentlich zahlreiche Versuche festgestellt, dass bei subkutaner Injektion von Urethan 0,9—1,0 pro Kilogramm Körpergewicht als die minimal narkotisierende Dosis anzusehen ist.

Wir gaben nun zunächst in Versuch 23 0,5 Urethan subkutan und 1,5 Extractum Hyoscyami mut. intravenös. Es trat dabei eine sehr starke Betäubung des



Tieres ein. Das Tier war bewegungslos, die hintern Extremitäten gelähmt, die Pupillen erweitert, die Sensibilität stark herabgesetzt. Eine eigentliche Narkose trat aber wiederum nicht ein. Der ganze Zustand dauerte $2^1/_2$ Stunden.

Also auch hier war wieder nicht eine eigentliche Narkose eingetreten, obwohl man merkte, dass die narkotische Kraft durch das Extractum Hyoscyami mut. bedeutend vermehrt wurde.

Wir gingen nun zunächst mit der Dosis des Urethans herauf und verwendeten in Versuch 24 0,75 Urethan subkutan und 1,0 Extractum Hyoscyami mut. intravenös. Dabei trat nun etwa 35 Minuten nach der Injektion der beiden Substanzen, die wir kurz nacheinander gaben, eine ausgesprochene Narkose ein, die $2^1/_2$ Stunden lang andauerte.

Wir haben diese Versuche verschiedene Male wiederholt und immer ähnliche Resultate erhalten. 0,75 Urethan für sich allein gegeben bewirkt beim Kaninchen ganz sicher keine Narkose. Das Urethan eignet sich für diese unsere Versuche ganz besonders deshalb sehr gut, weil es beim Kaninchen so ausserordentlich konstant wirkt. Nach den sehr zahlreichen Untersuchungen des pharmakologischen Institutes Berns gibt es eigentlich kein einziges Narkoticum, das beim Kaninchen so gleichförmig wirkt und bei dem man so wenig durch die Verschiedenheit der individuellen Empfindlichkeit zu leiden hat. Wir fanden also bei diesen letzten Versuchen, dass durch 1,0 Extractum Hyoscyami mut. die Dosis von 0,75 Urethan zu einer narkotischen gemacht wird. 0,75 Urethan wären nun nach der von Bürgi eingeführten Schreibweise $^3/_4$ N_u, das heisst, $^3/_4$ der minimal narkotisierenden Dosis des Urethans (die Dosen verstehen sich immer pro Kilogramm Körpergewicht). Wir haben also hier nicht den gewöhnlichen Fall der Potenzierungswirkung vor uns, sondern den Fall, bei welchem eine sehr kleine Menge des einen Narkoticums die relativ grosse Menge eines andern Narkoticums, die aber an und für sich noch nicht genügen würden, um eine Narkose zu erzeugen, zu einer narkotisierenden macht[1])[2]).

Versuche 25—27 waren Repetitionen des Versuches 24.

Versuch 28 0,75 Urethan und 1,5 Extractum Hyoscyami mut. Es tritt auffallend spät nach der Injektion, etwa zwei Stunden nachher, eine tiefe Narkose ein, die drei Stunden dauert.

Bei Versuch 29 kombinierten wir 0,2 Urethan mit 1,5 Extractum Hyoscyami mut. Es trat aber keine Narkose ein, dagegen zeigten sich sehr starke Vergiftungserscheinungen des Tieres. Die Pupillen waren sehr erweitert, die Atmung ausserordentlich beschleunigt, ebenso der Herzschlag. Das Tier zitterte und schien eher aufgeregt.

In Versuch 30 gaben wir 0,2 Urethan subkutan und 2,0 Extractum Hyoscyami mut. intravenös. Bei dieser Dosis starb das Tier unter Krämpfen, momentan, jedenfalls an der Wirkung der in dem Extrakt vorhandenen Tropeine.

---

1) Emil Bürgi, Die Wirkung von Narkotica-Kombinationen. Deutsche med. Wochenschrift. 1910. No. 1. u. 2. S. 15 des Separatums.

2) Derselbe, Untersuchungen über die Wirkung von Arzneigemischen. Berl. klin. Wochenschrift. 1911. Nr. 20 Seite 8 des Separatums.

Versuche mit Extractum Hyoscyami nigri fluidum.

Wir haben diese Substanz nur mit Urethan kombiniert. In einer ersten Versuchsserie gaben wir beide Substanzen per os. Die minimalnarkotisierende Dosis für das Urethan beträgt per os gegeben 1,5 g.

Versuch 31, 0,75 Urethan und 5,0 Extractum Hyoscyami nig. Beides per os gegeben. Es trat eine geringgradige Narkose ein nach Ablauf von etwa $^1/_2$ Stunde.

In Versuch 32 gaben wir die gleiche Dosis Extractum Hyoscyami, also 5,0 Extractum Hyoscyami nig. und 0,5 Urethan. Es wurde aber nur eine leichte Betäubung des Tieres beobachtet. Wir haben diese Versuche nicht fortgesetzt und sind dann gleich zu intravenösen Injektionen übergegangen.

In Versuch 33 injizierten wir in die Venen 0,1 Urethan und 0,5 Extractum Hyoscyami nig.

In Versuch 35 ebenso.

In Versuch 36. 0,1 Urethan und 0,8 Extractum Hyoscyami nig.

In Versuch 37. 0,1 Urethan und 0,2 Extractum Hyoscyami nig.

In Versuch 38. 0,1 Urethan und 1,5 Extractum Hyoscyami nig.

In Versuch 39. 0,1 Urethan und 1,0 Extractum Hyoscyami nig.

In Versuch 40. 0,1 Urethan und 1,0 Extractum Hyoscyami nig.

In Versuch 41. 0,05 Urethan und 1,0 Extractum Hyoscyami nig.

In Versuch 42. 0,12 Urethan und 1,0 Extractum Hyoscyami nig.

In Versuch 43. 0,02 Urethan und 1,0 Extractum Hyoscyami nig., alles intravenös, gleichzeitig.

Wir erhielten in dieser Versuchsserie fast regelmässig leichte Narkosen, zum mindesten Betäubungszustände. Die verwendeten intravenösen Urethandosen sind an anderer Stelle bereits besprochen worden; sie lagen ausnahmslos unter der minimal-narkotisierenden Menge.

Als wir in Versuch 44 0,2 Urethan mit 3,0 Extractum Hyoscyami nig. gaben, starb das Tier momentan unter Krämpfen.

Die Narkosen, welche wir erzielten, waren gewöhnlich von sehr kurzer Dauer. So z. B. dauerte die Narkose bei einer Gabe von 0,1 Urethan und 0,8 Extractum Hyoscyami nig. 5 Minuten lang, ebenso bei der Injektion von 0,05 Urethan und 1,0 Extractum Hyoscyami nig.

Beide Male war die Narkose eine ausgesprochene. Geringere Dosen, sei es nun, dass man das Extraktum oder aber das Urethan verminderte, riefen nur noch ganz schwache Narkosezustände hervor, die gewöhnlich nicht länger als 2 Minuten dauerten. Die Resultate waren übrigens etwas wechselnd. So erhielten wir einmal mit 0,1 Urethan und 0,5 Extractum Hyoscyami nig. gar keine Narkose. Im allgemeinen wurden aber immer leichte Narkosezustände erzielt. Die Sensibilität war im ganzen weniger beeinflusst als die Motilität. Die Atmung wurde jedesmal frequent und der Puls rasch. Die Pupillen waren meistens, doch nur wenig, erweitert. Bei den stärksten Dosen wurde schliesslich auch die Sensibilität vollständig aufgehoben.

Auf eine genauere Schilderung der anderen Symptome wollen wir verzichten. Sie waren der Natur der zwei verwendeten Substanzen entsprechend. Es kam uns ja auch nicht darauf an, diese anderweitigen Erscheinungen zu studieren, sondern wir beschränkten uns auf die Frage der Verstärkung des narkotischen Effektes durch Kombination. In einer letzten Versuchsserie haben wir nun noch genau wie bei den Untersuchungen mit Extractum Hyoscyami mut. das Extrakt intravenös und



das Urethan subcutan gegeben. Bei einigen Vorversuchen hatten wir nämlich konstatiert, dass dieses Hyoscyamin-Extrakt ebenso gut wie das andere bei subcutaner Injektion in eine gallertige Masse umgewandelt wurde und nicht resorbiert werden konnte. Ueber die Urethandosen haben wir bereits bei der Besprechung der früheren Versuche geredet. Wir gingen zuerst aus von der halben minimal-narkotisierenden Dosis, also von 0,5 Urethan.

In Versuch 45 gaben wir 1,0 Extractum Hyoscyami nig. intravenös und 0,5 Urethan subcutan. Das Kaninchen war sofort stark betäubt. Die hinteren Extremitäten schienen gelähmt, nachher auch die vorderen. Dieser Betäubungszustand dauerte 20 Minuten an und hierauf bildete sich ein eigentlicher Narkosezustand, der ganze drei Stunden dauerte. Es war dabei absolute Insensibilität und Bewegungslosigkeit vorhanden und das Tier konnte in alle erdenklichen Stellungen gebracht werden.

In Versuch 46 gaben wir die gleiche Urethandosis, aber nur 0,8 Extractum Hyoscyami nig, Dabei trat ein sehr starker Betäubungszustand ein, der beinahe zu einer Narkose wurde. Dieser Zustand dauerte viele Stunden und war mit Bewegungslosigkeit und herabgesetzter Sensibilität verbunden. Niemals aber trat eine vollständige Narkose ein.

In Versuch 47 kombinierten wir 0,75 Urethan mit 1,0 Extractum Hyoscyami nig. Das Tier war nach der Injektion momentan stark betäubt, nach 10 Minuten trat eine eigentliche Narkose ein, welche 4 Stunden lang dauerte.

In Versuch 48 gaben wir 0,75 Urethan und 0,5 Extractum Hyoscyami nig. Es trat sogleich ein starker Betäubungszustand ein. Die Narkose erfolgte aber erst $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion und dauerte $3^1/_2$ Stunden.

In einem letzten Versuche kombinierten wir 0,2 Urethan mit 1,5 Extractum Hyoscyami nig. Es traten aber sofort Krämpfe auf und das Tier starb in einigen Minuten.

Diese Versuche, welche die überzeugendsten aus der ganzen Untersuchungsreihe darstellten, zeigen auf das deutlichste die Verstärkung der narkotischen Wirkung des Urethans durch dieses Hyoscyamus-Präparat. 0,5 Urethan $= {}^1/_2\ N_u$ wird durch 1,0 Extractum Hyoscyami nig. eine narkotische Menge. 0,75 Urethan werden durch 0,5 und 1,0 Extractum Hyoscyami nig. ausgesprochen narkotisch. Wir haben schon in einer früheren Versuchsserie hervorgehoben, dass auch diese ${}^3/_4\ N_u$ niemals zur Narkose führen. Wir haben darauf verzichtet, die genauen Grenzwerte festzustellen, da aus den vorliegenden Versuchen schon zur Genüge hervorging, dass das Extractum Hyoscyami an und für sich bei den verschiedenen Individuen etwas ungleich wirkt. In einem Versuche sind wir mit der Urethandose stark heruntergegangen bis auf $0{,}2 = {}^1/_5\ N_u$ und haben dann die Hyoscyamusmenge vermehrt. Das Tier starb aber an Krämpfen. Ich möchte bei dieser Gelegenheit nicht versäumen, zu betonen, dass die Kaninchen sich den Mitteln der Belladonnagruppe gegenüber durchaus nicht so indifferent verhalten, wie das immer behauptet wird. Sie ertragen allerdings merkwürdig hohe Quantitäten, reagieren aber qualitativ im Grunde der Dinge ganz ähnlich wie andere Tiere und werden durch ziemlich bestimmte Mengen getötet. Unter anderm wurde auf dem pharmakologischen Institute der Universität Bern gezeigt, dass



für Kaninchen die Dosis von 0,06 Atropin. sulf. intravenös pro kg Körpergewicht eine absolut sicher tödliche Dosis darstellt [1]).

Wenn wir unsere sämtlichen Resultate gemeinsam betrachten und mit den Ergebnissen von Agnes Berner vergleichen, so finden wir Uebereinstimmendes und Abweichendes. Auch die von uns verwendeten Hyoscyamus-Präparate waren imstande, unter geeigneten Bedingungen die narkotische Wirkung anderer Arzneien zu vermehren. Wir konstatierten das am besten, wenn wir die Extrakte intravenös und die eigentliche narkotische Substanz subcutan gaben. Die Gründe für diese Versuchsanordnung sind bei Besprechung der einzelnen Versuche angegeben und brauchen daher hier nicht wiederholt zu werden. Immerhin dürfte es nicht ohne Wert sein, noch einmal auf die merkwürdige Umwandlung dieser Extrakte zu einer gallertigen Masse im subcutanen Bindegewebe aufmerksam zu machen, die die Anwendungsmöglichkeiten natürlich vermindert. Merkwürdig war, dass die Verstärkung der Narkose resp. der Eintritt der Narkose häufig erst nach Ablauf einer längeren Zeit zu beobachten war. Es sah fast so aus, als ob zuerst erregende Wirkungen abgeklungen sein müssten. Das Extractum Hyoscyami nig. erwies sich als stärker narkotisch, als das Extractum Hyoscyami mut. Ueber Hyoscyamus nig. brauchen wir an dieser Stelle nichts Besonderes zu merken. Es handelt sich ja um das Fluidextrakt, das aus unserem gewöhnlichen Bilsenkraut hergestellt wird. Dagegen dürften einige Angaben über Hyoscyamus mut. interessieren. In dem Buche von Georg Dragendorff „Die Heilpflanzen der verschiedenen Völker und Zeiten“ (Stuttgart 1898) steht:

Hyoscyamus muticus L. (Synon. Scopolia. mut. Dun., Hyosc. Dutora Forsk, H. insamus Stocks). Indien, Persien (Bis-e-Tap), Aegypten. Die Blätter erzeugen geraucht Wutanfälle usw., werden auch gegen Samenfluss benutzt. Der Same soll zu Vergiftungen missbraucht und Sakran (= trunken) genannt werden. In Hyoscyamus mut. findet sich [2]) neben Hyoscyamin usw. eine Base, die als Tetramethyl-1-4 Diaminobutan zu betrachten und als ein nicht vollständig gewordenes Pyrrolidinderivat aufzufassen ist [Willstätter und Heubner, Ber. 40. (1907)]. 3869.

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \Big> N-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-N \Big< \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$$

E. Dowzard (Americ. Journal. of. Payrm. 1908. [80] 201) gibt an [3]): Neuerdings erschien eine Sendung Bilsenkraut auf dem amerikanischen Markte, die sich durch einen hohen Alkaloidgehalt auszeichnete. Verfasser fand in der gesamten Droge 0,75 pCt., in der Wurzel 0,83 pCt., in den Stengeln 0,48 pCt., im Laub 1,34 pCt. und im Samen 1,17 pCt. Alkaloid,

1) Inzwischen (meine Versuche waren im November 1911 abgeschlossen) hat uns über diese Wirkung die Arbeit Heffter's (Bioch. Zeitschr. 40. S. 48) genaueren Aufschluss gegeben. H. fand die tödliche Atropindosis für das Kaninchen bei intravenöser Injektion zwischen 0,068—0,074 pro kg Körpergewicht.

2) Oesterle, Grundriss der Pharmakochemie, S. 56.

3) Jahresbericht der Pharmacie. 1908. S. 77.



das lediglich aus Hyoscyamin bestand. Die Droge wurde als ägyptischer Hyoscyamus muticus zur pharmazeutischen Anwendung gebracht.

Nach A. B. Lyons [Americ. Drugg. 1907 (51) 390][1]) [Pharmac. Journ. 1908 (80) 191] ist im amerikanischen Handel Hyoscyamus muticus angeboten worden. Es ist davor zu warnen, die Blätter von H. niger durch die von H. muticus zu ersetzen, da diese erheblich weniger Hyoscyamin enthalten als jene.

J. Gadamer [Arch. de Pharm. 1898 (236) 704] schreibt: Alkaloidgehalt von Hyoscyamus muticus auf Hyoscyamin berechnet: Samenkapseln und Samen 1,34 pCt., Blätter 1,393 pCt., Aschenteile 0,569 pCt., Wurzeln 0,77 pCt. Das Hyoscyamin kann leicht aus der Chloroformausschüttelung durch Verdunsten gewonnen werden.

Praed, The occurence of Hyoscyamin in the Hyoscyamus muticus of India (Pharmaceutic. Journal. 4. Ser. 1898. No. 1484). In Zentralasien wird zur Bereitung von Bhang Haschisch vielfach ausser Cannabis indica auch obige Pflanze benützt, die im übrigen als äusserliches Arzneimittel dient und wegen ihrer erregenden Wirkung auch den Namen H. insanus erhalten hat. Im Verein mit Andrews fand Verfasser in der Pflanze als einziges Alkaloid Hyoscyamin (Berichte über die pharmazeutische Literatur aller Länder. 1898. S. 47).

Nach Blomfield [Bull. Royal Gardens, Kew 1898 No. 115—116][2]) besitzt Hyoscyamus muticus giftige Samen. Verfasser sah einen Eingeborenen zu Mex (Oase Charge, Lybische Wüste) die Samen eines sehr grossen Exemplars der Pflanze sammeln, welche zugleich reichlich purpurne Blüten und Früchte trug. Es wurde dem Verfasser die Verwendung der Samen zu verbrecherischen Zwecken bestätigt.

Bei der Untersuchung von in Aegypten gewachsenen Pflanzen von Hyoscyamus muticus erhielten Dunstan und Brown (Chemik. Zeitg. 1900. 1139) aus den[3]) Samen 0,87 pCt.) aus den Stengeln und Blättern 0,59 pCt. Hyoscyamin.

Hyoscyamus muticus aus Aegypten wies einen Alkaloidgehalt von 0,6—1,2 pCt. auf, während die reichsten indischen Proben nur 0,38 pCt. enthielten. Indisches Material kann mit ägyptischen als Rohmaterial für Hyoscyamin oder Atropin nicht konkurrieren[4]).

Ransom und Henderson [Pharmac. Journal. 1913 (71) 159][5]) gibt an: Die getrocknete Droge (H. muticus) ist im Handel in drei Formen:

1. Als Stengel, von denen der grösste Teil der Blätter entfernt ist.

2. Als gepresste Kuchen, die zumeist aus Blättern bestehen und nur wenig Blattstiele und Samenkapseln enthalten.

---

1) Jahresbericht der Pharmac. 1908. S. 77.
2) Jahresbericht der Pharmac. 1896. S. 222.
3) Jahresbericht der Pharmac. 1901. S. 134.
4) Jahresbericht der Pharmac. 1905. S. 119. Pharmac. Zeitg. 1905. S. 248.
5) Jahresbericht der Pharmac. 1903. S. 112. Ber. über die pharmac. Lit. aller Länder 1903. S. 41.



3. Als unreife Samenkapseln, die zuweilen einige Samen enthalten.

Verfasser fanden in 1. . . . 0,498 pCt. Alkaloid.
„ „ „ 2. . . . 0,9 „ „
„ „ „ 3. . . . 0,585 „ „

Die Droge ist in allen drei Formen leicht erhältlich; auf den Londoner Markt kam bisher nur die Stengelform.

Herrn Prof. Dr. Oesterle, der uns bei der Zusammenstellung dieser Literatur behilflich war, sprechen wir hiermit unseren verbindlichsten Dank aus.

Das Extractum Hyoscyami mutici hatte sich also für unsere Zwecke als relativ unwirksam erwiesen. Beide Extrakte waren nach dem Perkolationsverfahren der Pharm. Helv. III dargestellt worden. Es ist natürlich a priori gar nicht zu sagen, was von den narkotischen Substanzen bei diesem Verfahren in das Extrakt hineinkommt. Die Extrakte waren relativ reich an Alkaloiden. Ueber die Natur derselben ist man aber nicht genau orientiert. Man weiss z. B. nicht, in welchen Verhältniszahlen die drei bekannten Alkaloide der Tropeingruppe, das Atropin, das Hyoscyamin und das Scopolamin in ihnen vorhanden sind. Man weiss aber namentlich nicht, bis zu welchem Grade die narkotischen Substanzen unbekannter Art, die nach der Arbeit von Agnes Berner in den Hyoscyamus-Präparaten vorhanden sind, bei dieser Extraktionsform gelöst werden. Nur das eine lässt sich auch hier wiederum sagen: der eventuelle Scopolamingehalt dieser Extrakte kann unmöglich genügen, um die narkotischen Effekte, die zur Beobachtung kamen, vollständig zu erklären. Im grossen und ganzen waren die Extrakte jedenfalls für Narkose weniger wirksam, als das feste Hyoscyamus-Extrakt, das nach den Angaben der Pharm. Helv. IV. hergestellt wird und von Agnes Berner verwendet worden ist. Die narkotischen Eigenschaften, die wir an den beiden Extrakten beobachtet haben, traten namentlich dann zutage, wenn wir sie einer zwar unterminimalen, aber doch relativ grossen Menge eines anderen Narkoticums zugeführt haben. (Unterminimal soll heissen: weniger als minimal-narkotisierend.) Zusammengefasst lauten unsere Resultate: Extractum fluid. Hyoscyami mut. und Extractum fluid. Hyoscyami nig. sind imstande, die narkotischen Eigenschaften des Urethans (und auch des Morphiums) bei Kombination zu verstärken. Hyoscyamus mut. wirkt in dieser Arzneiform etwas schwächer narkotisch als Hyoscyamus nig. Beide wirken weniger narkotisch als das feste, nach den Angaben der Pharm. Helv. IV. hergestellte Hyoscyamus-Extrakt.



XXXIV.

Ueber die Möglichkeit, den Fettgehalt der Milch zu steigern.

(Tierexperimentelle Studie.)

Von

Stabsarzt a. D. Dr. **Grumme** (Fohrde).

Angeregt durch die Untersuchungen Liepmann's[1]), der im Tierexperiment durch Zugabe von Malztropon zum Futter beträchtliche Vermehrung der Milch erzielen konnte, kam ich auf den Gedanken, ob vielleicht auch die Zusammensetzung der Milch durch die Art der Ernährung nachweislich zu beeinflussen ist. Liepmann hat an diese Möglichkeit bereits gedacht und bringt einzelne Analysen von Milch solcher Ziegen, die gewöhnliches Futter, und solcher, die eine Malztroponzulage erhielten. Bei der geringen Anzahl von Analysen kommt Liepmann nicht zu bestimmten Schlussfolgerungen; es zeigt sich nur, dass die Malztroponziegen eine Milch mit einem 1,0—1,2 pCt. höheren Fettgehalt geben als diejenigen gleichaltrigen Ziegen, welche gewöhnliches Futter erhielten. Da aber vor dem Verabfolgen der Malztroponzulage die Milch nicht untersucht wurde, ergibt sich nichts Positives in der Richtung, ob Malztropon eine Erhöhung des Fettgehaltes der Milch bei denselben Ziegen erzielte.

Durch eigene Erfahrung in der Landwirtschaft wurde mir nun bekannt, dass die Zusammensetzung der Milch des Milchviehs tatsächlich verschieden ist je nach der Art des Futters, welches gereicht wird; auch konnte ich selbst beobachten, dass der verschiedene Fettgehalt der Tiermilch durch die Ergiebigkeit der Buttergewinnung festzustellen ist.

Ich entschloss mich daher zu einer Wiederholung der Liepmannschen Fütterungsversuche mit besonderer Berücksichtigung des Fettgehaltes der Milch.

Meine Ziegen erhielten während der wochenlangen Versuchsdauer ein stets gleiches und täglich abgewogenes Futter, dessen Menge so bemessen war, dass Reste nicht übrig gelassen wurden. Es bekam jede Ziege pro Tag 6 Pfund Kartoffeln, 3 Pfund Heu, 200 g Kleie, 30 g Kochsalz und 6 Liter Wasser. Kleie, Salz und Wasser wurden lauwarm gemischt als sogen. „Kleietrank" in drei Portionen morgens, mittags und abends verabfolgt. Zu Zeiten erhielten dieselben Ziegen eine Malztroponzulage von 200 g pro Tier und Tag, also eine verhältnismässig geringe Menge im Vergleich zu dem fast 10 Pfund betragenden übrigen Tagesfutter.

Die Ziegen wurden an jedem Morgen und jedem Abend pünktlich 8 Uhr gemolken, die Milch sofort mit einer zuverlässigen Zentrifuge geschleudert und die so gewonnene Sahne 3—4 Tage aufgesammelt und dann als saure Sahne verbuttert.

Ich lasse hier zunächst die nackten Zahlen der einzelnen Versuchsreihen und dann die Ergebnisse folgen.

1) Berliner klin. Wochenschr. Nr. 30 vom 22. Juli 1912.



Versuch I.

Drei alte Ziegen (A, B und C) **bei gewöhnlichem Futter.**

Sonnabend,	17. Mai,	abends 8 Uhr	Milchmenge	1500 g
Sonntag,	18. „	morgens 8 „	„	1490 g
		abends 8 „	„	1480 g
Montag,	19. „	morgens 8 „	„	1500 g
		abends 8 „	„	1460 g
Dienstag,	20. „	morgens 8 „	„	1490 g
		abends 8 „	„	1460 g
Mittwoch,	21. „	morgens 8 „	„	1525 g

Dies gibt in vier Tagen eine Milchmenge von . . . 11905 g

rund 11,9 kg, **pro Tag** somit **2,97 kg Milch.**

Hieraus wurde gewonnen . . . . 1680 g Sahne
Die Verbutterung ergab genau . . . . 500 g Butter

Es beträgt also der **Gehalt der Milch an Fett 4,2 pCt.**

21. Mai mittags Beginn der Malztroponzulage.

Mittwoch,	21. Mai,	abends 8 Uhr	Milchmenge	1500 g
Donnerstag,	22. „	morgens 8 „	„	1600 g
		abends 8 „	„	1750 g
Freitag,	23. „	morgens 8 „	„	1750 g

Versuch Ia bei Malztroponzulage.

Freitag,	23. Mai,	abends 8 Uhr	Milchmenge	1750 g
Sonnabend,	24. „	morgens 8 „	„	1770 g
		abends 8 „	„	1750 g
Sonntag,	25. „	morgens 8 „	„	1750 g
		abends 8 „	„	1750 g
Montag,	26. „	morgens 8 „	„	1740 g*)

Gesamtmilchmenge in drei Tagen . . . . 10510 g

rund 10,5 kg, **pro Tag** somit **3,5 kg Milch.**

Hieraus gewonnen . . . . 1890 g Sahne
Die Verbutterung ergab . . . . 590 g Butter

Es beträgt also der **Gehalt der Milch an Fett 5,62 pCt.**

*) *Vom 26. Mai morgens ab kein Malztropon mehr.*

Weiterer Verlauf der Milchbildung nach dem Aussetzen des Malztropon.

Montag,	26. Mai,	abends 8 Uhr	Milchmenge	1730 g
Dienstag,	27. „	morgens 8 „	„	1590 g
		abends 8 „	„	1480 g

Also völliger Abfall der Milch zum früheren Niveau.

Ergebnis der Versuche I und Ia.

Die Milchmenge der drei Ziegen (A, B und C) betrug bei gewöhnlichem Futter in vier Tagen (17. 5. abends bis 21. 5. morgens) 11,9 kg, durchschnittlich pro Tag also 2,97 kg.

Die Milchmenge derselben Ziegen betrug bei Malztroponzulage in drei Tagen (23. 5. abends bis 26. 5. morgens) 10,5 kg, durchschnittlich pro Tag also 3,5 kg.

Die durch Malztropon erzielte Milchvermehrung beträgt 17 pCt.



Der Fettgehalt der Milch war in Versuch I 4,2 pCt., und in Versuch Ia 5,62 pCt. Die absolute Fettvermehrung beträgt somit 1,47 pCt.; dies besagt eine **Steigerung des Fettgehaltes um 33,3 pCt.**

Bei gewöhnlichem Futter lieferten drei Ziegen in vier Tagen 500 g Butter, also täglich 125 g; bei Malztroponzulage lieferten drei Ziegen in drei Tagen 590 g Butter, also täglich 195 g.

Die Tagesleistung an Fett war also in Versuch I 125 g, in Versuch Ia 195 g. Dies besagt eine **Steigerung der Tagesleistung** um 70 g **Fett** absolut oder **um 56 pCt.**

Nach Verlauf von 2 Wochen wiederholte ich den Versuch, indem ich statt der einen alten Ziege C eine andere ganz junge (1 Jahr 1 Monat alte) Ziege D nahm.

Versuch II.

Drei Ziegen, davon zwei alte (A und B) und eine junge (D), **bei gewöhnlichem Futter.**

Dienstag,	10. Juni,	abends 8 Uhr	Milchmenge	1520 g
Mittwoch,	11. „	morgens 8 „	„	1550 g
		abends 8 „	„	1490 g
Donnerstag,	12. „	morgens 8 „	„	1520 g
		abends 8 „	„	1480 g
Freitag,	13. „	morgens 8 „	„	1570 g
		abends 8 „	„	1490 g
Sonnabend,	14. „	morgens 8 „	„	1540 g*)
Gesamtmilchmenge in vier Tagen			. . . .	12160 g

rund 12,16 kg, **pro Tag** somit **3,04 kg Milch.**

Hieraus wurden gewonnen . . . . 1640 g Sahne
Die Verbutterung ergab . . . . 440 g Butter

Es beträgt also der **Gehalt der Milch an Fett 3,6 pCt.**

*) *14. Juni morgens Beginn der Malztroponzulage.*

Sonnabend,	14. Juni,	abends 8 Uhr	Milchmenge	1560 g
Sonntag,	15. „	morgens 8 „	„	1650 g

Versuch IIa bei Malztroponzulage.

Sonntag,	15. Juni,	abends 8 Uhr	Milchmenge	1810 g
Montag,	16. „	morgens 8 „	„	1790 g
		abends 8 „	„	1750 g
Dienstag,	17. „	morgens 8 „	„	1920 g
		abends 8 „	„	1760 g
Mittwoch,	18. „	morgens 8 „	„	1845 g
Gesamtmilchmenge in drei Tagen			. . . .	10875 g

rund 10,9 kg, **pro Tag** somit **3,63 kg Milch.**

Hieraus wurden gewonnen . . . . 1845 g Sahne
Die Verbutterung ergab . . . . 520 g Butter

Es beträgt also der **Gehalt der Milch an Fett $4^3/_4$ pCt. (4,77).**

Ergebnis der Versuche II und IIa.

Die Milchmenge der drei Ziegen A, B und D betrug bei gewöhnlichem Futter in vier Tagen (10. 6. abends bis 14. 6. morgens) 12,16 kg, durchschnittlich pro Tag also 3,04 kg.



Die Milchmenge derselben Ziegen betrug bei Malztroponzulage in drei Tagen (15. 6. abends bis 18. 6. morgens) 10,9 kg, durchschnittlich pro Tag also 3,63 kg.

Die durch Malztropon erzielte Milchvermehrung beträgt 19 pCt.

Der Fettgehalt der Milch war in Versuch II 3,6 pCt., und in Versuch IIa 4,77 pCt. Die absolute Fettvermehrung beträgt somit 1,17 pCt.; das besagt eine **Steigerung des Fettgehaltes um 32,5 pCt.**

Bei gewöhnlichem Futter lieferten drei Ziegen in vier Tagen 440 g Butter, also täglich 110 g; bei Malztroponzulage lieferten drei Ziegen in drei Tagen 520 g Butter, also täglich 173 g.

Die Tagesleistung an Fett war also in Versuch II 110 g, in Versuch IIa 173 g. Das besagt eine **Steigerung der Tagesleistung** um 63 g **Fett** absolut oder **um 57 pCt.**

Nunmehr wird, an den vorhergehenden Versuch direkt anschliessend, die Milch von vier Ziegen (A, B, C und D), also von drei alten und einer jungen Ziege, genommen. — Die Ziege C, welche zuletzt nicht mit im Versuch war, hat seit dem 16. Juni abends Malztropon erhalten.

Versuch IIIa.

Vier Ziegen, drei alte (A, B und C) und eine junge (D) **bei Malztroponzulage.**

Mittwoch,	18. Juni,	abends	8 Uhr	Milchmenge	2240 g
Donnerstag,	19. „	morgens	8 „	„	2310 g
		abends	8 „	„	2375 g
Freitag,	20. „	morgens	8 „	„	2530 g
		abends	8 „	„	2380 g*)
Gesamtmilchmenge in $2\frac{1}{2}$ Tagen					11835 g

rund 11,8 kg, **pro Tag** somit **4,73 kg Milch.**

Hieraus wurden gewonnen . . . . 2050 g Sahne
Die Butterung ergab . . . . 610 g Butter

Es beträgt also der **Gehalt der Milch an Fett 5,2 pCt. (5,17).**

*) *Vom 20. Juni abends ab kein Malztropon mehr.*

Weiterer Verlauf der Milchbildung nach dem Aussetzen des Malztropon:

Sonnabend,	21. Juni,	morgens	8 Uhr	Milchmenge	2390 g
		abends	8 „	„	2275 g
Sonntag,	22. „	morgens	8 „	„	2080 g
		abends	8 „	„	2020 g
Montag,	23. „	morgens	8 „	„	2060 g

Also deutliches Zurückgehen der Milchmenge.

Versuch III bei gewöhnlichem Futter.

Montag,	23. Juni,	abends	8 Uhr	Milchmenge	2010 g
Dienstag,	24. „	morgens	8 „	„	2040 g
		abends	8 „	„	1980 g
Mittwoch,	25. „	morgens	8 „	„	2050 g
		abends	8 „	„	1970 g
Donnerstag,	26. „	morgens	8 „	„	2010 g
Gesamtmilchmenge in drei Tagen					12060 g

rund 12 kg, **pro Tag** somit **4,02 kg Milch.**

Hieraus wurden gewonnen . . . . 1670 g Sahne
Die Butterung ergab . . . . 480 g Butter

Es beträgt somit der **Gehalt der Milch an Fett 3,97 pCt.**

Ergebnis der Versuche III und IIIa.

Die Milchmenge der vier Ziegen (A, B, C und D) betrug bei gewöhnlichem Futter in drei Tagen (23. 6. abends bis 26. 6. morgens) 12,06 kg, durchschnittlich pro Tag also 4,02 kg.

Die Milchmenge derselben vier Ziegen betrug bei Malztroponzulage in zweieinhalb Tagen (18. 6. abends bis 20. 6. abends) 11,8 kg, durchschnittlich pro Tag also 4,73 kg.

Die durch Malztropon erzielte Milchvermehrung beträgt 17,66 pCt.

Der Fettgehalt der Milch war in Versuch III 3,97 pCt., in Versuch IIIa 5,2 pCt. Die absolute Fettvermehrung beträgt somit 1,23 pCt.; dies besagt eine **Steigerung des Fettgehaltes um 31 pCt. (30,9).**

Bei gewöhnlichem Futter lieferten die vier Ziegen in drei Tagen 480 g Butter, also täglich 160 g; bei Malztroponzulage lieferten die vier Ziegen in zweieinhalb Tagen 610 g Butter, also täglich 244 g.

Die Tagesleistung an Fett war also in Versuch III 160 g, in Versuch IIIa 244 g. Das besagt eine **Steigerung der Tagesleistung** um 84 g **Fett** absolut oder um **52.2 pCt.**

Zusammenstellung der Versuchsresultate in drei Tabellen.

Tabelle I.

Versuch	Zahl der Ziegen	**Milchmenge pro Tag** kg	Steigerung der Milchmenge durch Malztropon, ausgedrückt in Prozent.
I	drei	2,975	
Ia	„	3,5	+ 17
II	„	3,04	
IIa	„	3,63	+ 19
III	vier	4,02	
IIIa	„	4,73	+ 17,66

Die durch Malztropon erzielte Milchvermehrung beträgt im Mittel von drei Versuchen annähernd 18 pCt. (genau 17,88 pCt.).

Tabelle II.

Versuch	Zahl der Ziegen	**Fettgehalt der Milch** pCt.	Steigerung des Fettgehaltes der Milch durch Malztropon absolut	relativ in Prozenten
I	drei	4,2		
Ia	„	5,62	+ 1,42	+ 33 1/3
II	„	3,6		
IIa	„	4,77	+ 1,17	+ 32 1/2
III	vier	3,97		
IIIa	„	5,2	+ 1,23	+ 31 (30,9)

Der Fettgehalt der Ziegenmilch steigt durch Malztropon gleichmässig um annähernd ein Drittel des bisherigen.



Tabelle III.

Versuch	Tagesleistung an Fett		Erhöhung der Tagesleistung durch Malztropon	
	bei wieviel Ziegen	in Gramm	absolut in Gramm	ausgedrückt in Prozenten
I	drei	125		
Ia	„	195	70	56
II	„	110		
IIa	„	173	63	57
III	vier	160		
IIIa	„	244	85	52,5

Die Tagesleistung der Ziegen an Milchfett steigt durch Malztroponzufütterung stets um mehr als die Hälfte an.

Wie Tabelle II erkennen lässt, beträgt der Fettgehalt der Milch älterer Ziegen bei gewöhnlichem Futter 4,2 pCt. (Versuch I). Rechnerisch ergibt sich hieraus und aus der Zahl 3,6 bei Versuch II in Tabelle II ein Fettgehalt der Milch junger Ziegen von etwa 3 pCt.

Rubner gibt in seinem Lehrbuch der Hygiene den Fettgehalt der Ziegenmilch mit 4,35 pCt. an, ohne Bezeichnung der Art der Fütterung; es dürfte also wohl die während der Hauptmilchzeit (April bis Oktober) fast allgemein übliche Grünfütterung gemeint sein. Bei Grünfutter ist die Milch etwas fettreicher, als wenn Kartoffeln und Heu gefressen werden. Ich fand in einem anderen, hier nicht erwähnten Versuch den Fettgehalt der Milch von drei Ziegen bei Grünfütterung mit 4,36 pCt. (gegen 4,2 pCt. in Versuch I). Das Uebereinstimmen meiner Befunde mit der chemischen Analyse dürfte die Zuverlässigkeit meiner Methode der Bestimmung des Fettgehaltes durch Verbuttern der aus der Milch mittels Zentrifuge gewonnenen Sahne beweisen.

Durch Aufnahme der jungen Ziege D in die Versuche sinkt der Fettgehalt der unbeeinflussten Mischmilch unter 4 pCt., am stärksten mit 3,6 pCt. in Versuch II, wo die junge Ziege neben nur zwei alten steht.

Werfe ich einen kurzen Rückblick auf das Ganze, so ist das Ergebnis meiner Fütterungs- und Butterversuche das folgende: Drei Versuche ergeben **durch Malztroponzulage eine durchschnittliche Vermehrung der Milchmenge um 18 pCt., Erhöhung des prozentualen Fettgehaltes der Milch um fast ein Drittel und Steigerung der Tagesleistung an Fett um mehr als die Hälfte** gegenüber der gewöhnlichen Fütterung.

Bei Frauen kommt Pletzer[1]) zu einem ganz ähnlichen Ergebnis.

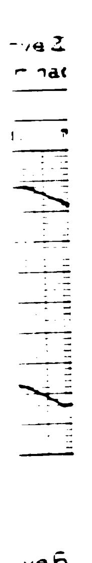
Ein durch die Art der Ernährung zu erzielender Fettreichtum der Milch ist unter Umständen von therapeutischem Wert. In dieser Beziehung möchte ich auf die Forschungen von Czerny[2]) hinweisen.

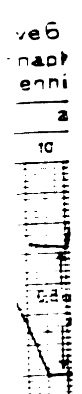
1) Münchener med. Wochenschr. Nr. 46 vom 14. November 1899.

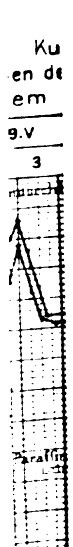
2) Medizinische Klinik Nr. 23 vom 8. Juni 1913.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.







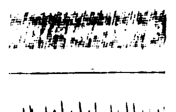


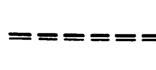
Druck in der A.ca

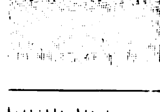
Venendru
der V.jug
mm Wa

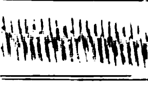
Lungenvolumk

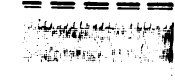
Druck
A.pulmo















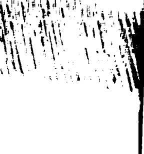


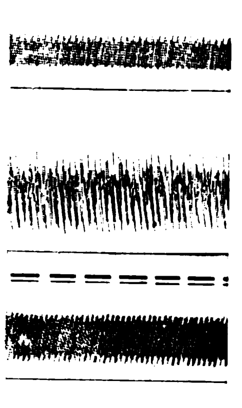
Fig. 6.

ɹertstoff geatmet. Bei

Fig. 7a. Von ↑

Fig. 7b. Von ↑ bi

Voı



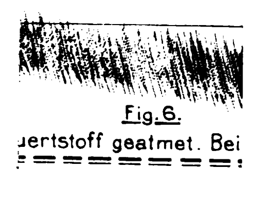


Fig. 6.
ıertstoff geatmet. Bei

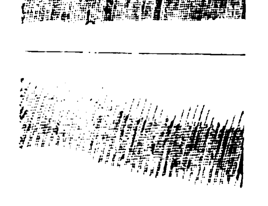
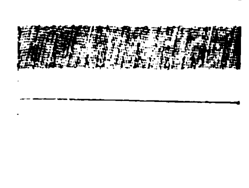


Fig. 7a. Von ↑



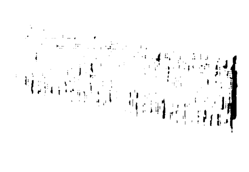
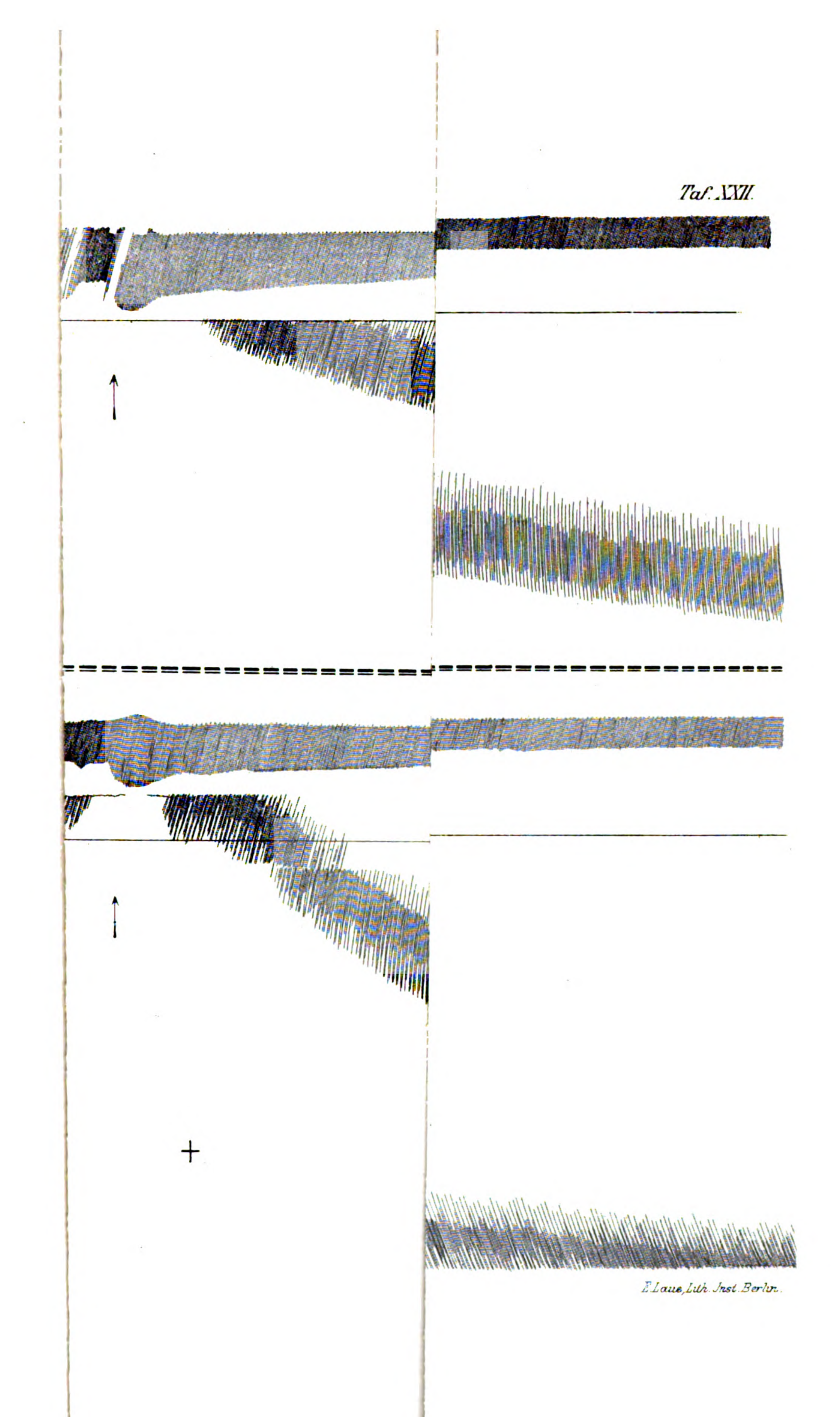
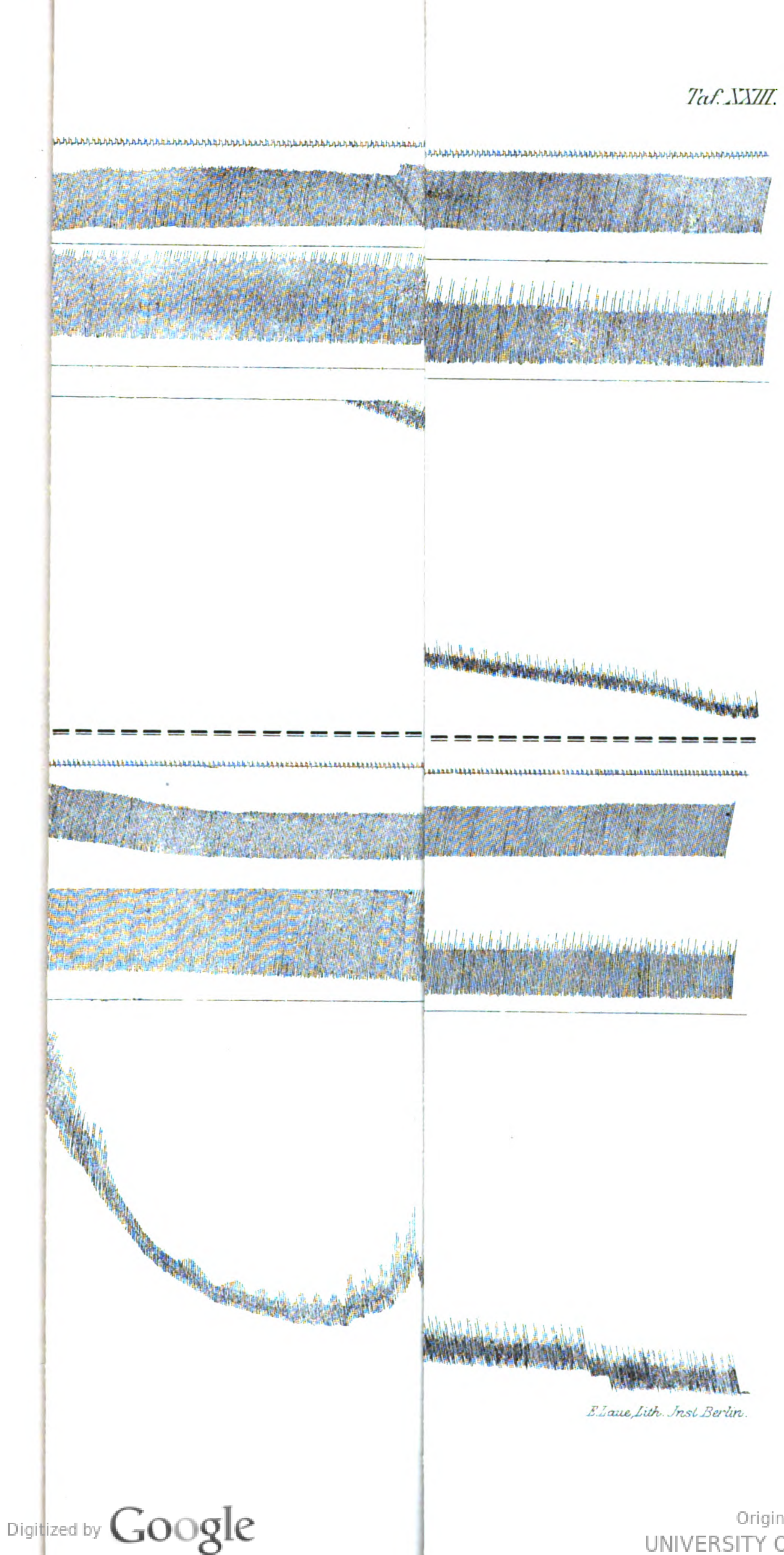


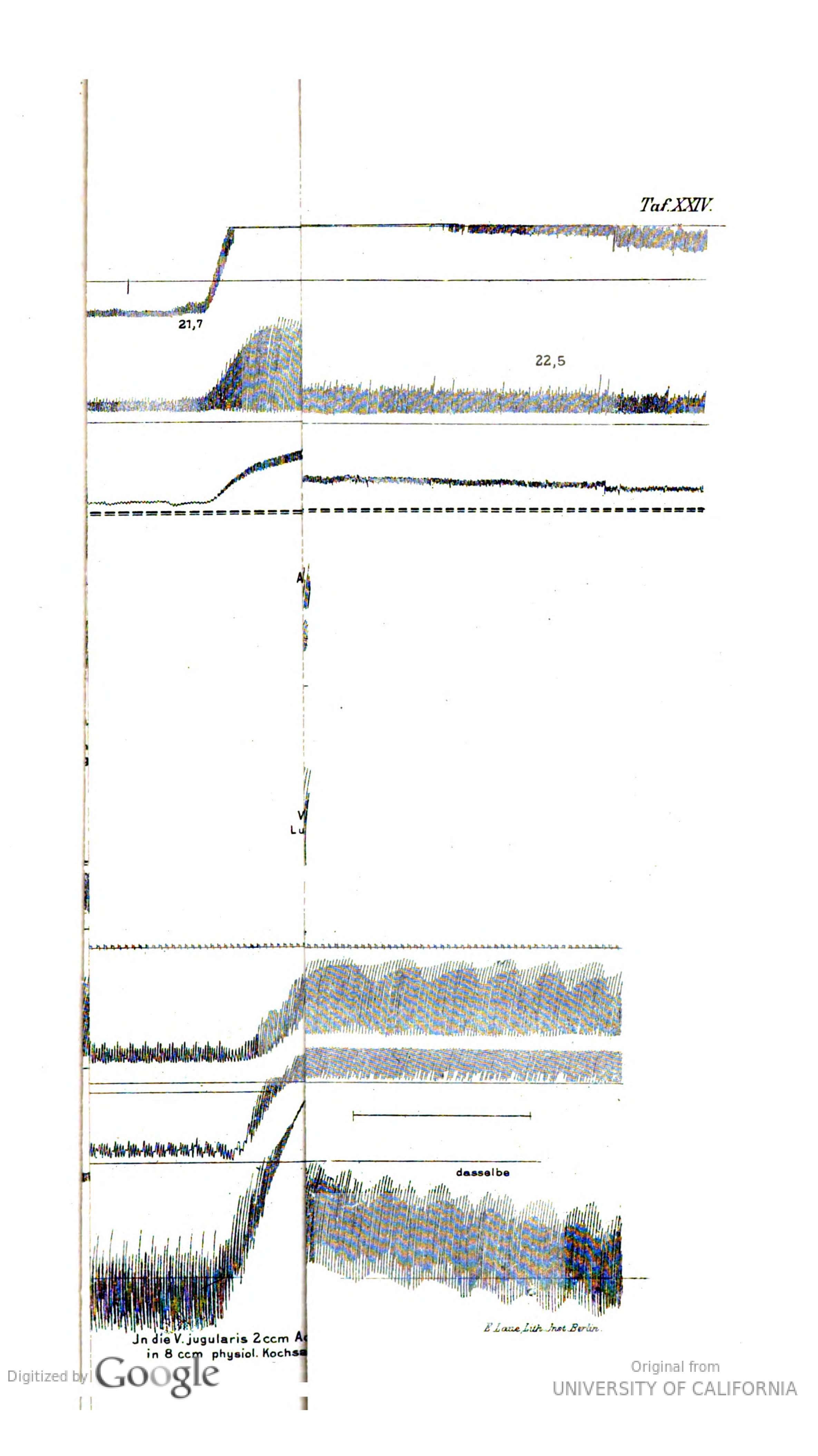


Fig. 7b. Von ↑ bi
Voi


Taf. XXII.
E. Laue, Lith. Inst. Berlin.


Taf. XXIII.
E. Laue, Lith. Inst. Berlin.




Taf. XXIV.
21,7
22,5
dasselbe
Jn die V. jugularis 2 ccm A
in 8 ccm physiol. Kochsa
E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

Taf. XXV.

E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

46

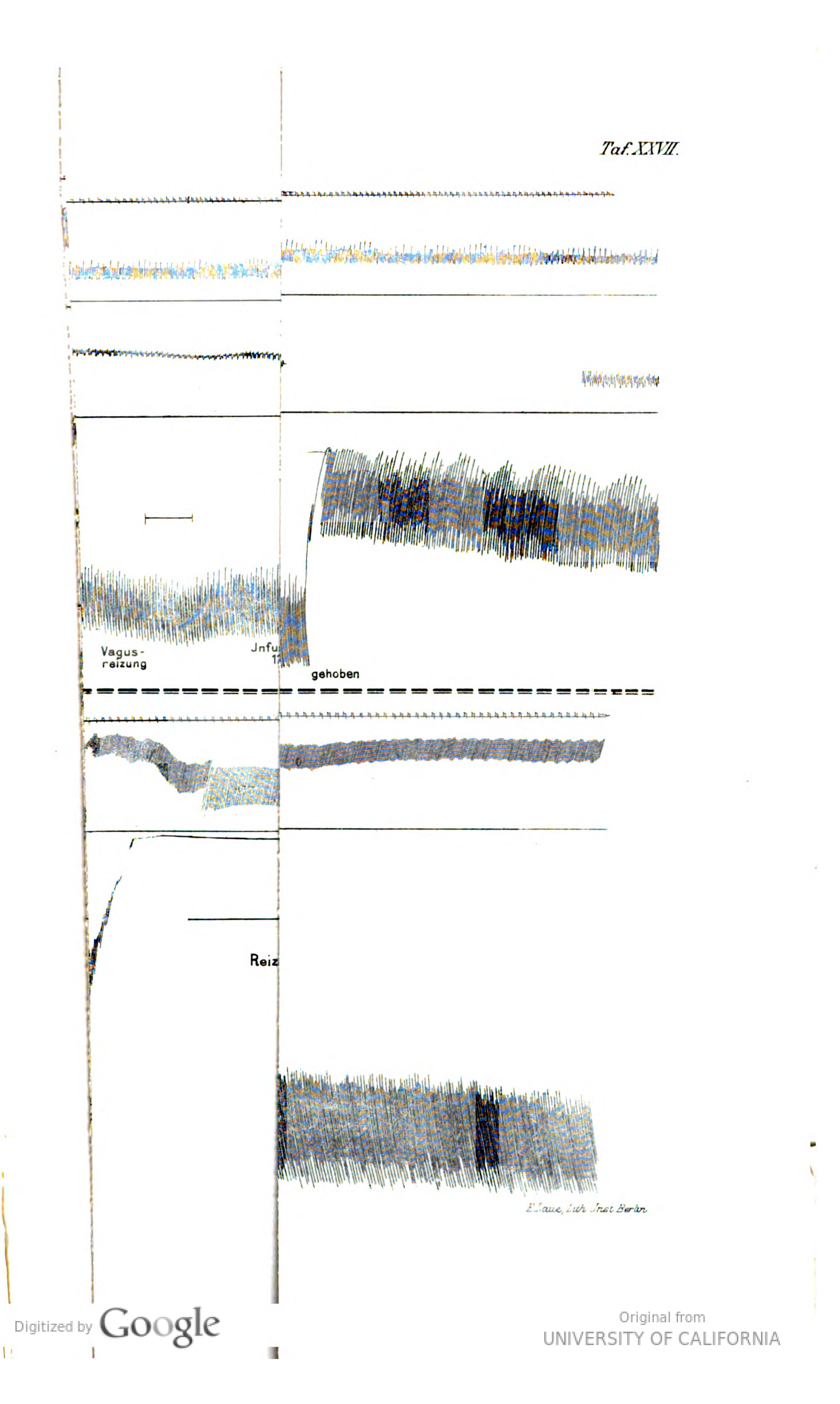
Künstliche Atr
unter stärkerem
108
Nn Vagi durcl

Seite.

Reizung des
-len Stumpfes

nso

Taf. XXVII.





Oeder



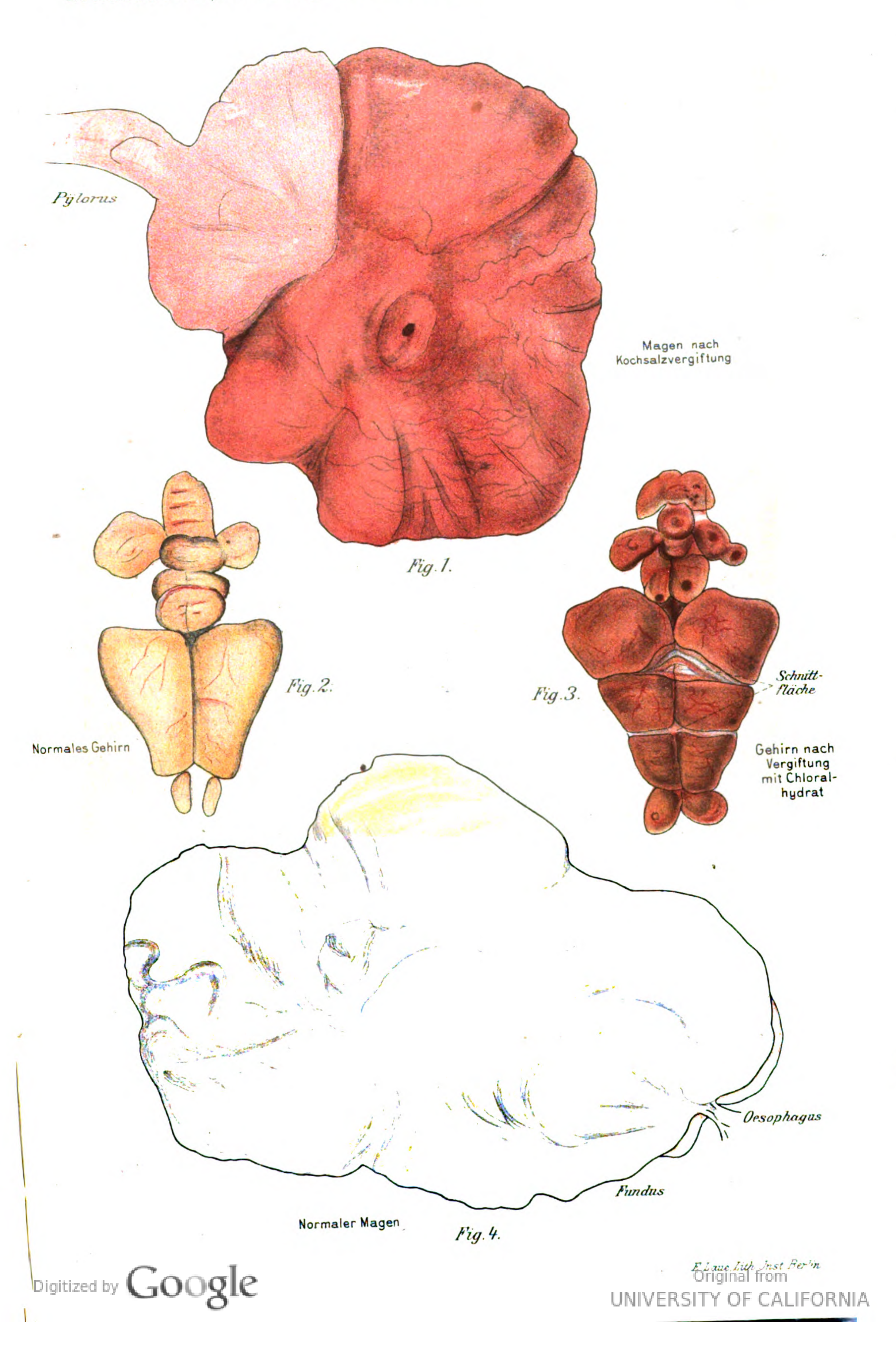
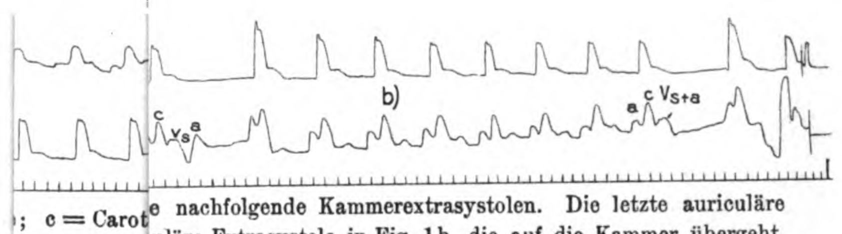


Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 4.



; c = Carot e nachfolgende Kammerextrasystolen. Die letzte auriculäre
kirung in Fü uläre Extrasystole in Fig. 1b, die auf die Kammer übergeht.
gehend, bei (
asystole folg

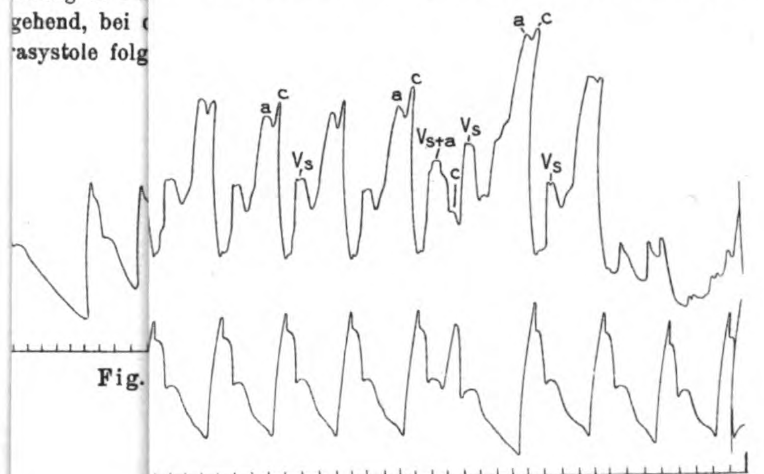
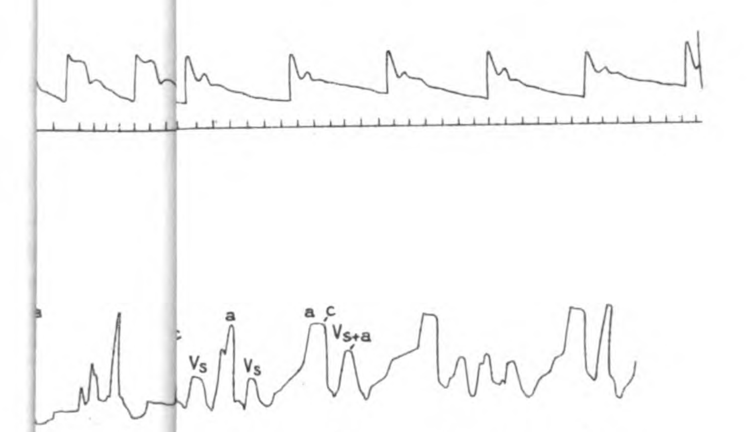


Fig.

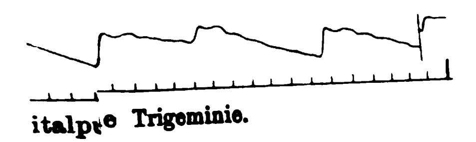
Fig. 4 (Fall II). Wie in Fig. 1.
trasystole mit nachfolgender Kammerextrasystole.



. Wie in Fi
bigeminie, w
ammerextras

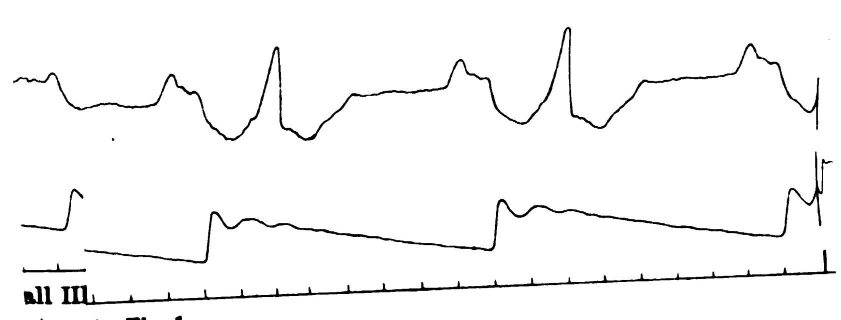
Fig. 11 (Fall III). Wie in Fig. 1.
n auriculäre Bigemini mit Kammerextrasystolenausfall
d atrioventriculäre Bigemini mit einander ab.

E. Laue, Lith. Inst. Berlin S.

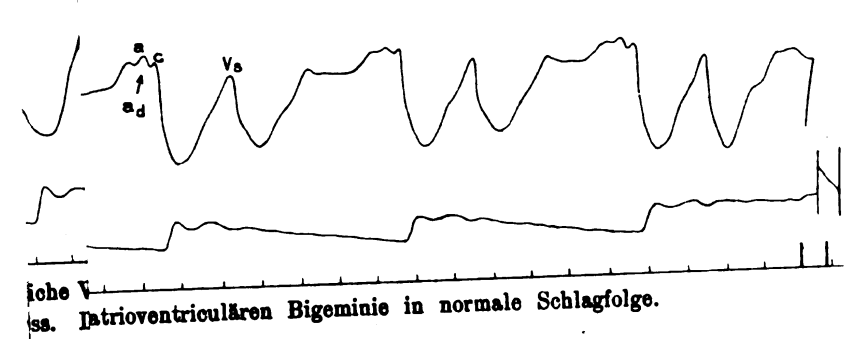


italpre Trigeminie.





all III.
xtrasy in Fig. 1.
len keine Kammerextrasystolen entsprechen.

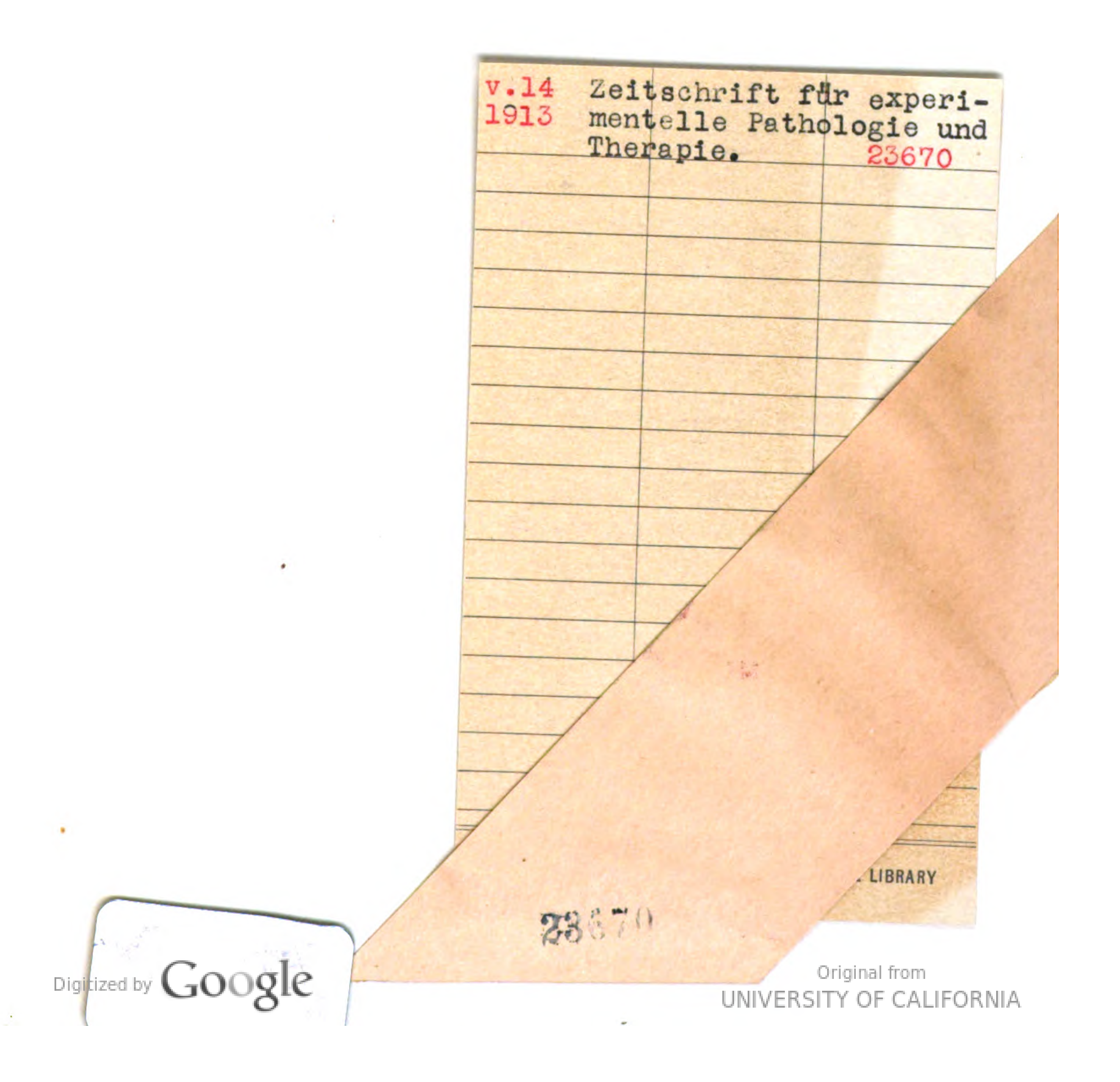


iche V
ss. atrioventriculären Bigeminie in normale Schlagfolge.
die n

a
a

E. Laue, Lith. Inst. Berlin S.

nie re
systol t auf den Vorhof übergehen.
Vorh


v.14
1913
Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie.
23670
LIBRARY
23670